









UREA DERIVATIVE AND ADHESIVE-MOLECULE INHIBITOR CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT**Patent number:** WO0222563**Publication date:** 2002-03-21**Inventor:** TAKAHASHI TOSHIYA (JP); ISHIGAKI TAKESHI (JP); FUNAHASHI MIYUKI (JP); TANIGUCHI KOJI (JP); KANEKO MASAYUKI (JP); KAINOH MIE (JP); MEGURO HIROYUKI (JP)**Applicant:** TORAY INDUSTRIES (JP); TAKAHASHI TOSHIYA (JP); ISHIGAKI TAKESHI (JP); FUNAHASHI MIYUKI (JP); TANIGUCHI KOJI (JP); KANEKO MASAYUKI (JP); KAINOH MIE (JP); MEGURO HIROYUKI (JP)**Classification:****- international:** C07C275/26; C07D239/47; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D471/10; C07D491/107; C07D495/10; C07D233/54; A61K31/506; A61K31/175; A61K31/513; A61K31/55; A61P43/00; A61P29/00; A61P37/08**- european:** C07C275/26; C07D235/02S; C07D239/36B; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D471/10**Application number:** WO2001JP07990 20010914**Priority number(s):** JP20000281040 20000914**Also published as:** EP1323709 (A1)
 US2004039040 (A1)
 CA2422135 (A1)**Cited documents:** WO0132610
 WO0114328
 WO0121584
 WO0037429
 WO9920272[Report a data error here](#)**Abstract of WO0222563**

A novel urea derivative and a medicinal application thereof, especially as an adhesive-molecule inhibitor useful for the treatment of inflammatory diseases. The urea derivative, for example, has the chemical structure represented by the following formula (35).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 3 月 21 日 (21.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/22563 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 275/26, C07D 239/47, 401/12, 401/14, 403/12, 471/10, 491/107, 495/10, 233/54, A61K 31/506, 31/175, 31/513, 31/55, A61P 43/00, 29/00, 37/08

川島鎌倉市津西 2-3-8-G-2 Kanagawa (JP). 戒能美枝 (KAINOH, Mie) [JP/JP]; 〒251-0052 神奈川県藤沢市藤沢 633-1-201 Kanagawa (JP). 目黒裕之 (MEGURO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広 1111-301 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07990

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 14 日 (14.09.2001)

(74) 代理人: 谷川英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro); 〒102-0072 東京都千代田区飯田橋 4 丁目 5 番 12 号 岩田ビル 6 階 谷川国際特許事務所内 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-281040 2000 年 9 月 14 日 (14.09.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

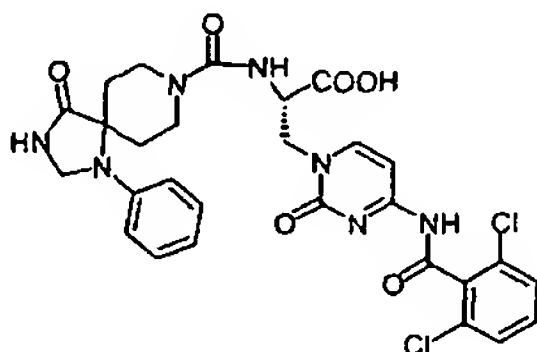
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋俊也 (TAKAHASHI, Toshiya) [JP/JP]; 〒251-0042 神奈川県藤沢市辻堂新町 2-17-22-702 Kanagawa (JP). 石垣剛 (ISHIGAKI, Takeshi) [JP/JP]; 〒248-0031 神奈川県鎌倉市鎌倉山 3-20-1-504 Kanagawa (JP). 舟橋美由紀 (FUNAHASHI, Miyuki) [JP/JP]; 〒251-0037 神奈川県藤沢市鵠沼海岸 7-1-3-A-2 Kanagawa (JP). 谷口晃司 (TANIGUCHI, Koji) [JP/JP]; 〒248-0036 神奈川県鎌倉市手広 1111-203 Kanagawa (JP). 金子正之 (KANEKO, Masayuki) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: UREA DERIVATIVE AND ADHESIVE-MOLECULE INHIBITOR CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ウレア誘導体及びそれを有効成分とする接着分子阻害剤



(35)

(57) Abstract: A novel urea derivative and a medicinal application thereof, especially as an adhesive-molecule inhibitor useful for the treatment of inflammatory diseases. The urea derivative, for example, has the chemical structure represented by the following formula (35).

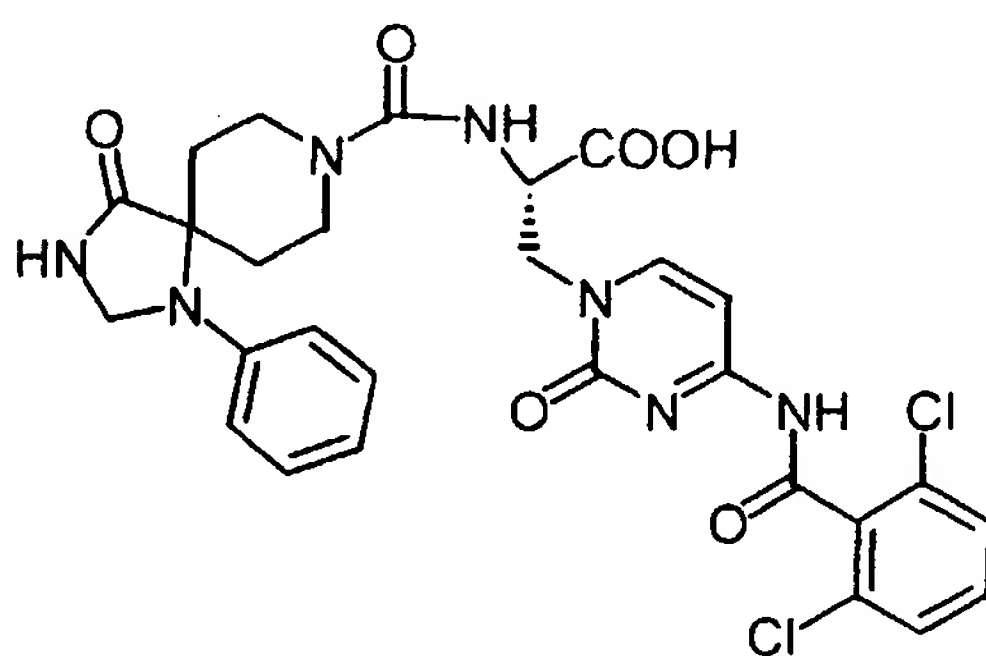
[続葉有]

WO 02/22563 A1



(57) 要約:

新規なウレア誘導体及びその医薬用途、とりわけ炎症性疾患の治療に有用な接着分子阻害剤としての用途が開示されている。本発明のウレア誘導体は、例えば下記式(35)で示される化学構造を有する。



(35)

明細書

ウレア誘導体及びそれを有効成分とする接着分子阻害剤

技術分野

本発明は、新規ウレア誘導体、またはその薬理学的に許容される塩を有効成分
5 とする接着分子阻害薬、特に VLA-4 阻害剤であり、その医薬用途、特に炎症性疾
患治療用途に関する。

背景技術

接着分子は、細胞と細胞、および細胞と細胞間基質の接着に関与し、細胞の移
動や細胞の活性化などに関与している。接着分子には、インテグリンファミリー
10 やイムノグロブリンスーパーファミリーなど多数のファミリーが存在する。イン
テグリンファミリーは、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球などの白血球上に発
現している接着分子であり、 α 鎖、 β 鎖が非共有結合したヘテロダイマー構造を
有しており、 β 鎖の分子種によりいくつかのサブファミリーに分類される。イン
15 テグリンファミリーの1つである VLA-4 (very late antigen-4) は、 $\alpha 4 \beta 1$ 、C
D49d/CD29 と呼ばれ、白血球と血管内皮細胞や細胞外マトリックスとの相互作
用に関与し、白血球の炎症部位への浸潤に関与している。VLA-4 と相互作用する
接着分子として血管内皮細胞上に存在している VCAM-1 (vascular cell adhesio
n molecule-1) と細胞外マトリックスのフィブロネクチンとが知られている。

フィブロネクチン上の VLA-4 に対する結合部位は、CS-1 と呼ばれているフィ
20 ブロネクチンフラグメントである。、このフラグメントのうち、結合に必要なア
ミノ酸最小単位は、ロイシン-アスパラギン酸-バリンのアミノ酸 3 残基であるこ
とが報告されている。

ロイシン-アスパラギン酸-バリンのアミノ酸 3 残基を基本とした鎖状、あるい
は環状のペプチド性 VLA-4 接着阻害化合物が報告されている (wo95/15973)。

25 一方、VLA-4 と相互作用するもう 1 つの接着分子である VCAM-1 は、主に血管
内皮細胞上に IL-1、TNF- α 、IL-4 などのサイトカイン刺激によってその発現
量が増加し、リンパ球、NK細胞、単球、好酸球など細胞上に存在する VLA-4 と
相互作用することが知られている。白血球が血管から炎症部位に浸潤する過程に

VLA-4 と VCAM-1 が関与しており、この観点から炎症反応における VLA-4 と VCAM-1 との相互作用は、非常に重要である。

VCAM-1 は、接着分子のうち、イムノグロブリンスーパーファミリーに属し、7-*Ig-like-domain* VCAM-1 と 6-*Ig-like-domain* VCAM-1 が知られている。VCAM-1 上の VLA-4 に対する結合部位は、ドメイン 1 とドメイン 4 に存在し、特にそれらドメイン中、CD ループ上のアミノ酸配列であるグルタミン-イソロイシン-アスパラギン酸-セリン-プロリンが VLA-4 との結合に重要であることが VCAM-1 のミューテーションの結果から明らかにされている（例えば、*J. Cell Biol.*, 124, 601 (1994)）。また、J. H. WANG らは、グルタミン-イソロイシン-アスパラギン酸-セリン-プロリンを基本ペプチドとし、VLA-4 接着阻害活性を有する環状ペプチド Cys*GlnIleAspSerProCys* (Cys*Cys*は、ジスルヒド結合を示す) を報告している（*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 5714 (1995).）。VLA-4 阻害活性を示す低分子化合物についても報告がある（例えば、US 5770573、US5821231、W099/6436）。

VLA-4 が、炎症反応で重要な役割を果たしていることが抗 VLA-4 抗体を用いた動物モデル、即ち、接触性過敏症、遅延型過敏症モデル（マウス、ラット）、実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル（マウス、ラット）、ネフローゼ性腎炎（ラット）、受け身皮膚アナフィラキシーモデル（モルモット）、免疫複合体誘発肺傷害モデル（ラット）、自然発症大腸炎モデル（サル）、喘息モデル（ヒツジ）、アジュバント関節炎モデルなどから明らかにされている。

アレルギー性炎症や慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患が進展する原因は、白血球の炎症部位への過剰集積が繰り返されたことによるものであることが明らかになっている。しかしながら、これら疾患に対する従来の治療には、化学伝達物質の作用を阻害する作用、あるいは化学伝達物質の産生を抑制する作用、活性酸素の産生を阻害する作用を有する薬剤などが使用されている。また、ステロイド剤などのように白血球の活性化を抑制する薬剤も使用されている。これらの薬剤は、主作用として白血球が炎症部位へ集積する過程を抑制する作用を有していないため、炎症の進展を抑制することができない。これに対して、接着分子 VLA

-4 と VCAM-1 は、白血球が炎症部位に集積する過程に主に関与しているので、VLA-4 と VCAM-1 との接着を阻害活性を有する新規な化合物は、白血球の炎症部位への集積を抑制すると考えられ、上記の疾患に有効な治療薬となる可能性が大きい。

5

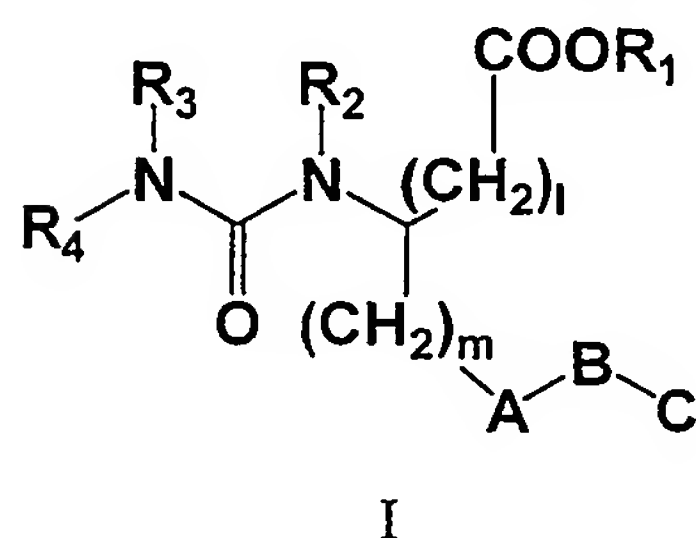
発明の開示

本発明の目的は、接着分子、特に接着分子 VLA-4 を介する細胞浸潤を阻害する物質を見いだすことにより、単球、リンパ球、好酸球などの白血球浸潤が原因となる炎症性疾患の予防、および治療を可能とすることにある。

10

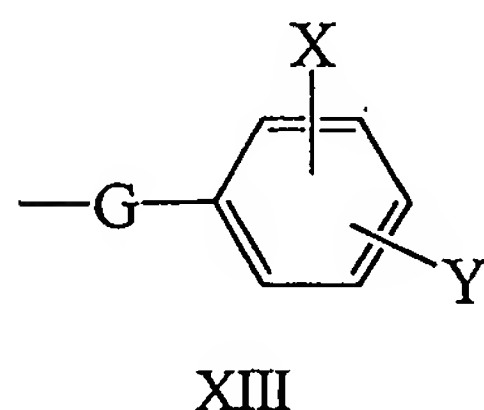
本発明者らは、鋭意検討した結果、特定の新規ウレア誘導体、またはその薬理的に許容し得る塩が、接着分子、特に接着分子 VLA-4 を介する細胞接着を阻害する活性を有することを発見し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、式 I



15

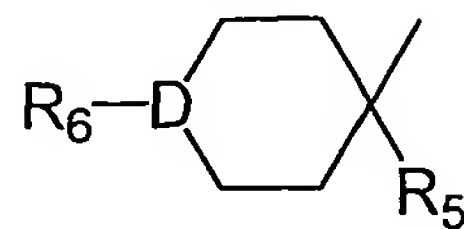
[式中、l は 0～2 の整数、m は 1～3 の整数を表し、R₁ 及び R₂ は、それぞれ独立に水素又は炭素数 1～6 の直鎖アルキル基を表し、R₃ 及び R₄ は独立して、水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基若しくはベンジル基（但し、C が式 XIII :



20

（式中、X、Y は、独立して、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基を表し、G は存在してもしなくてもよく、G が存在する場合、G は窒素原子である）
で表される場合を除く）、

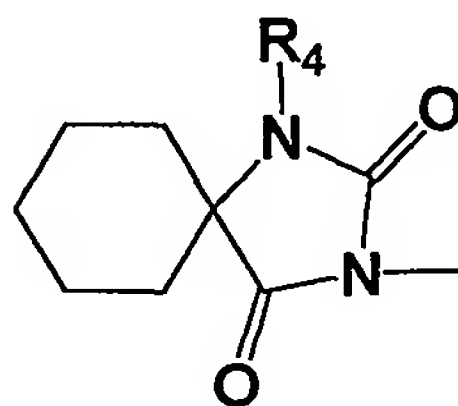
または式 II



II

(式中、Dは炭素原子又は窒素原子を表し、R₅は水素、炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数1～6の直鎖N-アルキルカルボキサミド基、炭素数3～8の分岐N-アルキルカルボキサミド基、または0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基もしくはN-フェニルカルボキサミド基を表し（ただし、Cが上記式 XIII（ただし、式中の各文字は上記と同義）で表される場合、R₅は炭素数1～6の直鎖N-アルキルカルボキサミド基、炭素数3～8の分岐N-アルキルカルボキサミド基、または0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたN-フェニルカルボキサミド基を表す）、R₆は水素、炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数1～6の直鎖アルキルアシル基、炭素数3～8の分岐アルキルアシル基、または0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、もしくはベンジル基を表す）（但し、Cが上記式 XIII（ただし、式中の各文字は上記と同義）で表される場合、R₆は0～2個のメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、もしくはベンジル基を表す）で表され、

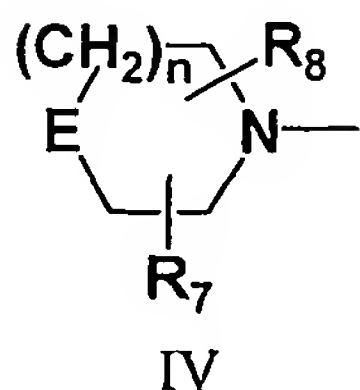
R₂とR₃が一緒になって、式 III



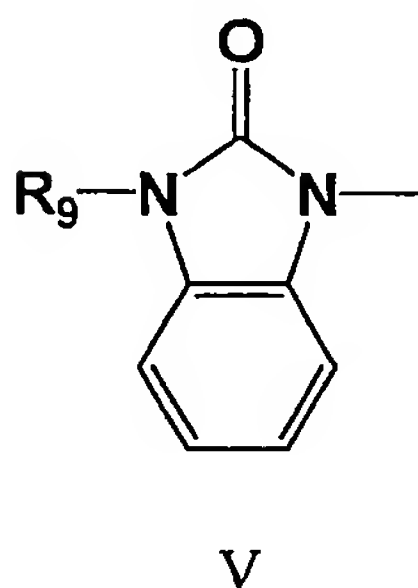
III

(式中、R₄は前記定義と同じ)を表してもよく、

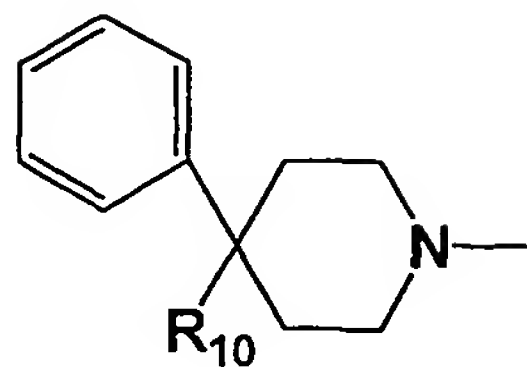
R₃とR₄が一緒になって (i) 式 IV



- (式中、 n は0～4の整数であり、 E は炭素原子又は窒素原子を表し、 R_7 及び R_8 は独立して、水素、炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数1～6の直鎖アルキルアシル基、炭素数3～8の分岐アルキルアシル基、ピロリジンカルボニル基、ピペリジンカルボニル基、0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基、フェニルスルホニル基、ベンゾイル基、ベンジル基、インドール、ベンズアミド基もしくは N -フェニルカルボキサミド基（但し、 C が上記式XIII（ただし、式中の各文字は上記と同義）で表される場合、 R_7 及び R_8 は、独立して、ピロリジンカルボニル基、ピペリジンカルボニル基、0～2個のメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基、フェニルスルホニル基、ベンゾイル基、ベンジル基、インドール、ベンズアミド基もしくは N -フェニルカルボキサミド基）、
- または式V



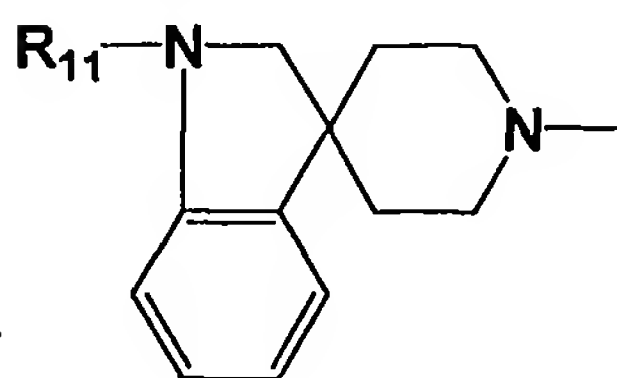
- (式中、 R_9 は、水素、炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、又は0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基もしくはベンジル基を表す)、
- (ii) 式VI



VI

(式中、 R_{10} は、シアノ基、炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数1～6の直鎖アルキルアミド基、炭素数3～8の分岐アルキルアミド基、炭素数5～7のシクロアルキルアミド基、炭素数1～6の直鎖アルキルスルホニルアミン基、炭素数3～8の分岐アルキルスルホニルアミン基、又は0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたベンズアミド基、フェニルスルホニルアミン基もしくはベンジルアミノ基を表す) (但し、Cが上記式XIII(ただし、式中の各文字は上記と同義)で表される場合、 R_{10} は、炭素数1～6の直鎖アルキルスルホニルアミン基、炭素数3～8の分岐アルキルスルホニルアミン基、又は0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニルアミン基を表す)、

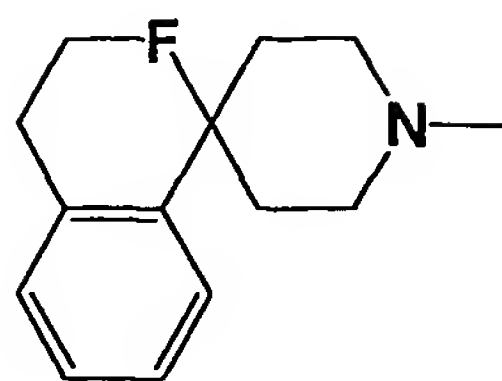
(iii) 式VII、



VII

(式中、 R_{11} は、水素、炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数1～6の直鎖アルキルアシル基、炭素数3～8の分岐アルキルアシル基、炭素数1～6の直鎖アルキルスルホニル基、炭素数3～8の分岐アルキルスルホニル基、又は0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンジル基もしくはベンゾイル基を表す) (但し、Cが上記式XIII(ただし、式中の各文字は上記と同義)で表される場合を除く)、

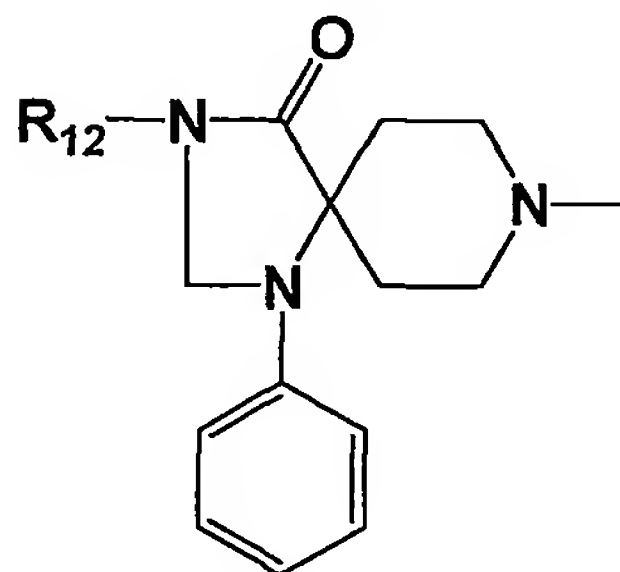
(iv) 式VIII



VIII

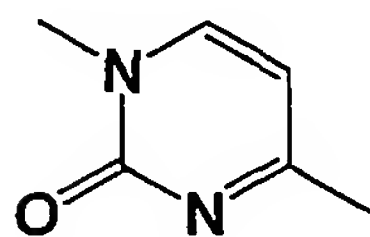
- (式中、Fは炭素原子、酸素原子、イオウ原子又は窒素原子を表し、Fが窒素原子の場合、窒素上の置換基は、水素、炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数1～6の直鎖アルキルアシル基、炭素数3～8の分岐アルキルアシル基、炭素数1～6の直鎖アルキルスルホニル基、炭素数3～8の分岐アルキルスルホニル基、又は0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンジル基もしくはベンゾイル基を表す) (但し、Cが上記式X
 5 III (ただし、式中の各文字は上記と同義) で表される場合を除く)、
 又は

- 10 (v) 式 IX

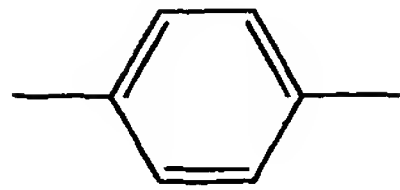


IX

- (式中、R₁₂は、水素、炭素数1～6の直鎖アルキル基、炭素数3～8の分岐アルキル基、炭素数6～10のアルキルシクロアルキル基、又は0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基若しくはベンジル基を表す) を表してもよく、
 15 Aは式XI 又は式XII で表され、



XI



XII

Bは、存在してもしなくてもよく、Bが存在する場合、Bはアミド基又は炭素数1～3のメチレン鎖を表し、

Cは上記式IV、VI、VII、VIII、IX、またはXIII（ただし、各式中の各文字は上記と同義）]

5 で表されるウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

また、本発明は、上記本発明のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子阻害剤を提供する。さらに、本発明は、上記本発明のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩の医薬用途、特に炎症性疾患治療薬を提供する。さらに本発明は、上記本発明のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を患者に投与することを含む、接着分子の阻害方法を提供する。さらに本発明は、上記本発明のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩の、医薬を製造するための使用を提供する。さらに本発明は、上記本発明のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩の、接着分子阻害剤を製造するための使用を提供する。

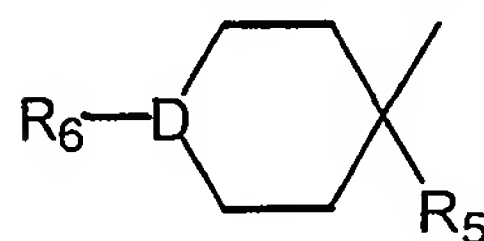
15 本発明により、接着分子、特に接着分子VLA-4を介する細胞接着を阻害する活性を有する新規物質が提供された。本発明のウレア誘導体は、接着分子を介する細胞接着を阻害する効果に優れているので、各種炎症性疾患の治療薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

20 上述のように、本発明のウレア誘導体は、上記式Iで表される。式I中、
Iは0～2の整数、mは1～3の整数を表し、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に水素又はメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基若しくはn-ヘキシル基の炭素数1～6の直鎖アルキル基、 R_3 、 R_4 は同じでも異なってもよく、
水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数1～6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル

25

基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル基、3,6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3~8の分岐アルキル基、フェニル基、2-シアノフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、2-アミノフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-テトラゾイルフェニル基、2,6-ジヒドロキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2,6-ジニトロフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、ベンジル基、2-シアノベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ニトロベンジル基、2-アミノベンジル基、2-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-テトラゾイルベンジル基、2,6-ジヒドロキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、2,6-ジニトロベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基などの0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基及び／若しくはテトラゾール基で置換されたフェニル基若しくはベンジル基（但し、Cが式XIIIで表される場合を除く）、式II

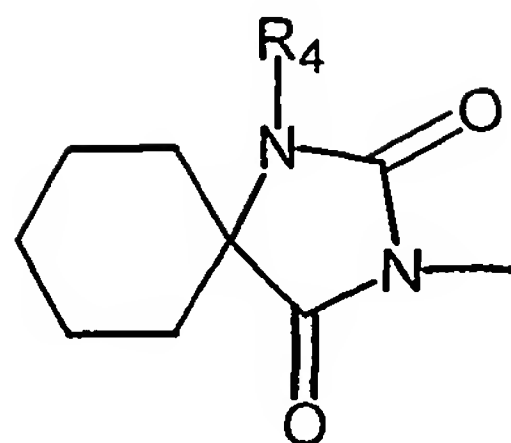


II

（式中、Dは、炭素原子、もしくは窒素原子を表し、R₅は、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数1~6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル基、3,6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3~8の分岐アルキル基、N-メチルカルボキサミド基、N-エチルカルボキサミド基、N-(n-プロピル)カルボキサミド基などの炭素

数1～6の直鎖N-アルキルカルボキサミド基、N-イソプロピルカルボキサミド基、
N-イソブチルカルボキサミド基、N-イソペンチルカルボキサミド基、N-イソヘキ
シルカルボキサミド基などの炭素数3～8の分岐N-アルキルカルボキサミド基、フ
エニル基、2-シアノフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、
5 2-ニトロフェニル基、2-アミノフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-フルオロフ
エニル基、2-テトラゾイルフェニル基、2,6-ジヒドロキシフェニル基、2,6-ジメ
トキシフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2,6-ジニトロフェニル基、2,6-ジ
メチルフェニル基、N-フェニルカルボキサミド基、N-(2-シアノフェニル)カルボ
キサミド基、N-(2-ヒドロキシフェニル)カルボキサミド基、N-(2-クロロフェニ
10 ル)カルボキサミド基、N-(2-ニトロフェニル)カルボキサミド基、N-(2-アミノフ
エニル)カルボキサミド基、N-(2-ブロモフェニル)カルボキサミド基、N-(2-フル
オロフェニル)カルボキサミド基、N-(2-テトラゾイルフェニル)カルボキサミド
基、N-(2,6-ジヒドロキシフェニル)カルボキサミド基、N-(2,6-ジメトキシフェ
15 ニル)カルボキサミド基、N-(2,6-ジクロロフェニル)カルボキサミド基、N-(2,6-
ジニトロ)フェニルカルボキサミド基、N-(2,6-ジメチルフェニル)カルボキサミ
ド基などの0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水
酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基もしくはN-フェニルカ
ルボキサミド基を表し（但し、Cが式XIIIで表される場合、R₅は炭素数1～6の直
鎖N-アルキルカルボキサミド基、炭素数3～8の分岐N-アルキルカルボキサミド基、
20 または0～2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、
アミノ基、テトラゾール基で置換されたN-フェニルカルボキサミド基を表す）、
R₆は、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、
n-ヘキシル基の炭素数1～6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロ
ピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチル
25 ブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-
メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシ
ル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル基、3,
6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3～8の分岐アルキ

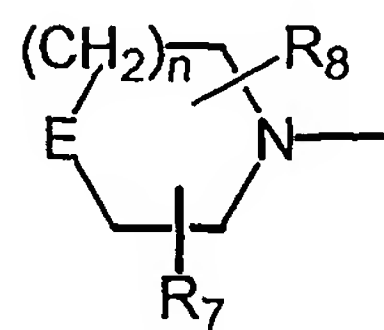
ル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基などの炭素数1~6の直鎖アルキルアシル基、イソプロピルオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、イソペンタノイル基などの炭素数3~8の分岐アルキルアシル基、フェニルスルホニル基、2-シアノフェニルスルホニル基、2-ヒドロキシフェニルスルホニル基、2-クロロフェニルスルホニル基、2-ニトロフェニルスルホニル基、2-アミノフェニルスルホニル基、2-ブロモフェニルスルホニル基、2-フルオロフェニルスルホニル基、2-テトラゾイルフェニルスルホニル基、2,6-ジヒドロキシフェニルスルホニル基、2,6-ジメトキシフェニルスルホニル基、2,6-ジクロロフェニルスルホニル基、2,6-ジニトロフェニルスルホニル基、2,6-ジメチルフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、2-シアノベンゾイル基、2-ヒドロキシベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基、2-アミノベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、2-フルオロベンゾイル基、2-テトラゾイルベンゾイル基、2,6-ジヒドロキシベンゾイル基、2,6-ジメトキシベンゾイル基、2,6-ジクロロベンゾイル基、2,6-ジニトロベンゾイル基、2,6-ジメチルベンゾイル基、ベンジル基、2-シアノベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ニトロベンジル基、2-アミノベンジル基、2-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-テトラゾイルベンジル基、2,6-ジヒドロキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、2,6-ジニトロベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基など0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、もしくはベンジル基を表す（但し、Cが式XIIIで表される場合、 R_6 は0~2個のメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、もしくはベンジル基を表す））で表され、 R_2 と R_3 が一緒になって式III



III

(式中、 R_4 は前記定義と同じ)

を表してもよく、 R_3 と R_4 が一緒になって (i) 式IV

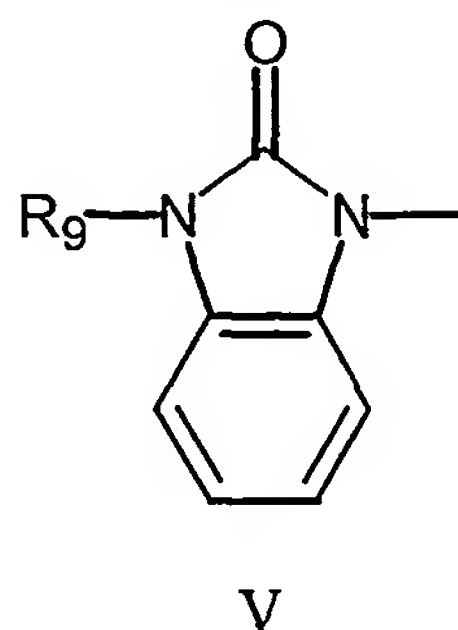


IV

- (式中、 n は0～4の整数であり、Eは炭素原子、もしくは窒素原子を表し、 R_7 、 R_8 は、独立して、水素、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基の炭素数1～6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル基、3,6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3～8の分岐アルキル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基などの炭素数1～6の直鎖アルキルアシル基、イソプロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、イソペンタノイル基などの炭素数3～8の分岐アルキルアシル基、ピロリジンカルボニル基、ピペリジンカルボニル基、フェニル基、2-シアノフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、2-アミノフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-テトラゾイルフェニル基、2,6-ジヒドロキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2,6-ジニトロフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、ベンゾイル基、2-シアノベンゾイル基、2-ヒドロキシベンゾイル基、2-クロロベンゾイ

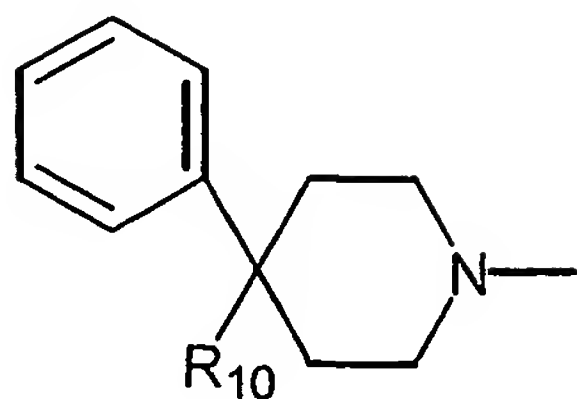
ル基、2-ニトロベンゾイル基、2-アミノベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、
2-フルオロベンゾイル基、2-テトラゾイルベンゾイル基、2,6-ジヒドロキシベン
ゾイル基、2,6-ジメトキシベンゾイル基、2,6-ジクロロベンゾイル基、2,6-ジニ
トロベンゾイル基、2,6-ジメチルベンゾイル基、ベンジル基、2-シアノベンジル
5 基、2-ヒドロキシベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ニトロベンジル基、2-ア
ミノベンジル基、2-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-テトラゾイル
ベンジル基、2,6-ジヒドロキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、2,6-ジ
クロロベンジル基、2,6-ジニトロベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基、ベンズ
アミド基、2-シアノベンズアミド基、2-ヒドロキシベンズアミド基、2-クロロベ
10 ンズアミド基、2-ニトロベンズアミド基、2-アミノベンズアミド基、2-ブロモベ
ンズアミド基、2-フルオロベンズアミド基、2-テトラゾイルベンズアミド基、2,
6-ジヒドロキシベンズアミド基、2,6-ジメトキシベンズアミド基、2,6-ジクロロ
ベンズアミド基、2,6-ジニトロベンズアミド基、2,6-ジメチルベンズアミド基、
N-フェニルカルボキサミド基、N-(2-シアノフェニル)カルボキサミド基、N-(2-
15 ヒドロキシフェニル)カルボキサミド基、N-(2-クロロフェニル)カルボキサミド
基、N-(2-ニトロフェニル)カルボキサミド基、N-(2-アミノフェニル)カルボキサ
ミド基、N-(2-ブロモフェニル)カルボキサミド基、N-(2-フルオロフェニル)カル
ボキサミド基、N-(2-テトラゾイルフェニル)カルボキサミド基、N-(2,6-ジヒド
20 ロキシフェニル)カルボキサミド基、N-(2,6-ジメトキシフェニル)カルボキサミ
ド基、N-(2,6-ジクロロフェニル)カルボキサミド基、N-(2,6-ジニトロ)フェニル
カルボキサミド基、N-(2,6-ジメチルフェニル)カルボキサミド基など0~2個のハ
ロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テト
ラゾール基で置換されたフェニル基、フェニルスルホニル基、ベンゾイル基、ベ
ンジル基、インドール、ベンズアミド基もしくはN-フェニルカルボキサミド基（
25 但し、Cが式XIIIで表される場合、 R_7 及び R_8 は、独立して、ピロリジンカルボニ
ル基、ピペリジンカルボニル基、0~2個のメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミ
ノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基、フェニルスルホニル基、ベンゾ
イル基、ベンジル基、インドール、ベンズアミド基もしくはN-フェニルカルボキ

サミド基)、または式V



(式中、R₉は、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数1~6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル基、3,6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3~8の分岐アルキル基、フェニル基、2-シアノフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、2-アミノフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-テトラゾイルフェニル基、2,6-ジヒドロキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2,6-ジニトロフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、ベンジル基、2-シアノベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ニトロベンジル基、2-アミノベンジル基、2-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-テトラゾイルベンジル基、2,6-ジヒドロキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、2,6-ジニトロベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基などの0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基もしくはベンジル基を表す)、

(ii) 式VI

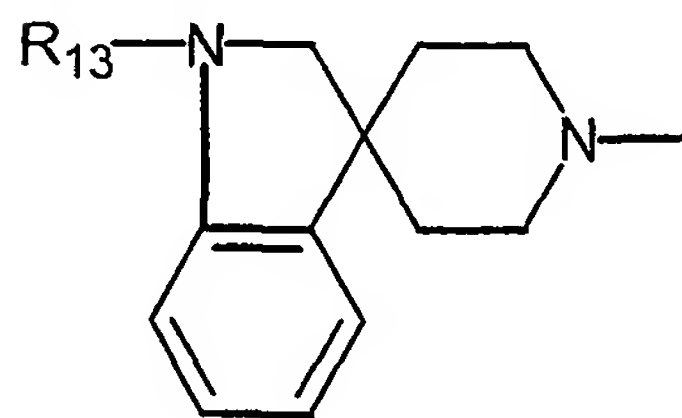


VI

- (式中、R₁₀は、シアノ基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数1~6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル基、3,6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3~8の分岐アルキル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基の炭素数1~6の直鎖アルキルアシル基、イソプロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、イソペンタノイル基、イソヘキサノイル基、イソヘプタノイル基などの炭素数3~8の分岐アルキルアシル基、シクロペンチルアミド基、シクロヘキシルアミド基などの炭素数5~7のシクロアルキルアミド基、メチルスルホニルアミン基、エタルスルホニルアミン基、n-プロピルスルホニルアミン基、n-ブチルスルホニルアミン基、n-ペンチルスルホニルアミン基、n-ヘキシルスルホニルアミン基の炭素数1~6の直鎖アルキルスルホニルアミン基、イソプロピルスルホニルアミン基、イソブチルスルホニルアミン基、t-ブチルスルホニルアミン基、イソペンチルスルホニルアミン基、イソヘキシルスルホニルアミン基、イソヘプチルスルホニルアミン基などの炭素数3~8の分岐アルキルスルホニルアミン基、ベンズアミド基、2-シアノベンズアミド基、2-ヒドロキシベンズアミド基、2-クロロベンズアミド基、2-ニトロベンズアミド基、2-アミノベンズアミド基、2-ブロモベンズアミド基、2-フルオロベンズアミド基、2-テトラゾイルベンズアミド基、2,6-ジヒドロキシベンズアミド基、2,6-ジメトキシベンズアミド基、2,6-ジクロロベンズアミド基、2,6-ジニトロベンズアミド基、2,6-ジメチルベンズアミド基、ベンジルアミド基、2-シアノベンジル

アミド基、2-ヒドロキシベンジルアミド基、2-クロロベンジルアミド基、2-ニトロベンジルアミド基、2-アミノベンジルアミド基、2-ブロモベンジルアミド基、2-フルオロベンジルアミド基、2-テトラゾイルベンジルアミド基、2,6-ジヒドロキシベンジルアミド基、2,6-ジメトキシベンジルアミド基、2,6-ジクロロベンジルアミド基、2,6-ジニトロベンジルアミド基、2,6-ジメチルベンジルアミド基、フェニルスルホニルアミン基、2-シアノフェニルスルホニルアミン基、2-ヒドロキシフェニルスルホニルアミン基、2-クロロフェニルスルホニルアミン基、2-ニトロフェニルスルホニルアミン基、2-アミノフェニルスルホニルアミン基、2-ブロモフェニルスルホニルアミン基、2-フルオロフェニルスルホニルアミン基、2-テトラゾイルフェニルスルホニルアミン基、2,6-ジヒドロキシフェニルスルホニルアミン基、2,6-ジメトキシフェニルスルホニルアミン基、2,6-ジクロロフェニルスルホニルアミン基、2,6-ジニトロフェニルスルホニルアミン基、2,6-ジメチルフェニルスルホニルアミン基などの0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたベンズアミド基、フェニルスルホニルアミン基もしくはベンジルアミド基を表す（但し、Cが式XIIIで表される場合、 R_{10} は炭素数1~6の直鎖アルキルスルホニルアミン基、炭素数3~8の分岐アルキルスルホニルアミン基、又は0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニルアミン基を表す））、

(iii) 式 VII、



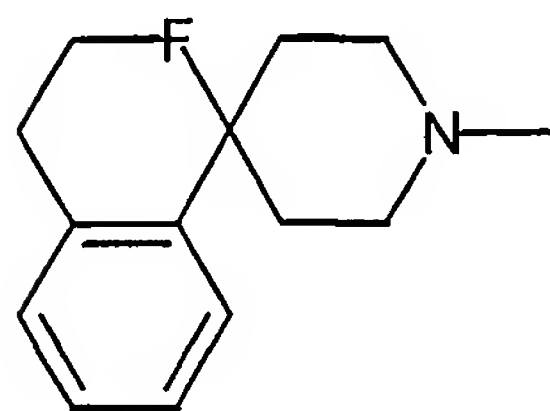
VII

(式中、 R_{11} は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基の炭素数1~6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、

4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル基、3,6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3~8の分岐アルキル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基の炭素数1~6の直鎖アルキルアシル基、イソプロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、イソペンタノイル基、イソヘキサノイル基、イソヘプタノイル基などの炭素数3~8の分岐アルキルアシル基、メシル基、エタンスルホニル基、n-プロパンスルホニル基、n-ブタンスルホニル基、n-ペンタンスルホニル基、n-ヘキサンスルホニル基の炭素数1~6の直鎖アルキルスルホニル基、イソプロパンスルホニル基、イソブタンスルホニル基、t-ブタンスルホニル基、イソペンタンスルホニル基、イソヘキサンスルホニル基、イソヘプタンスルホニル基などの炭素数3~8の分岐アルキルスルホニル基、ベンジル基、2-シアノベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ニトロベンジル基、2-アミノベンジル基、2-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-テトラゾイルベンジル基、2,6-ジヒドロキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、2,6-ジニトロベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基、フェニルスルホニル基、2-シアノフェニルスルホニル基、2-ヒドロキシフェニルスルホニル基、2-クロロフェニルスルホニル基、2-ニトロフェニルスルホニル基、2-アミノフェニルスルホニル基、2-ブロモフェニルスルホニル基、2-フルオロフェニルスルホニル基、2-テトラゾイルフェニルスルホニル基、2,6-ジヒドロキシフェニルスルホニル基、2,6-ジメトキシフェニルスルホニル基、2,6-ジクロロフェニルスルホニル基、2,6-ジニトロフェニルスルホニル基、2,6-ジメチルフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、2-シアノベンゾイル基、2-ヒドロキシベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基、2-アミノベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、2-フルオロベンゾイル基、2-テトラゾイルベンゾイル基、2,6-ジヒドロキシベンゾイル基、2,6-ジメトキシベンゾイル基、2,6-ジクロロベンゾイル基、2,6-ジニトロベンゾイル基、2,6-ジメチルベンゾイル基などの0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、

テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンジル基もしくはベンゾ
イル基を表す（但し、Cが式XIIIで表される場合を除く））、

(iv) 式 VIII

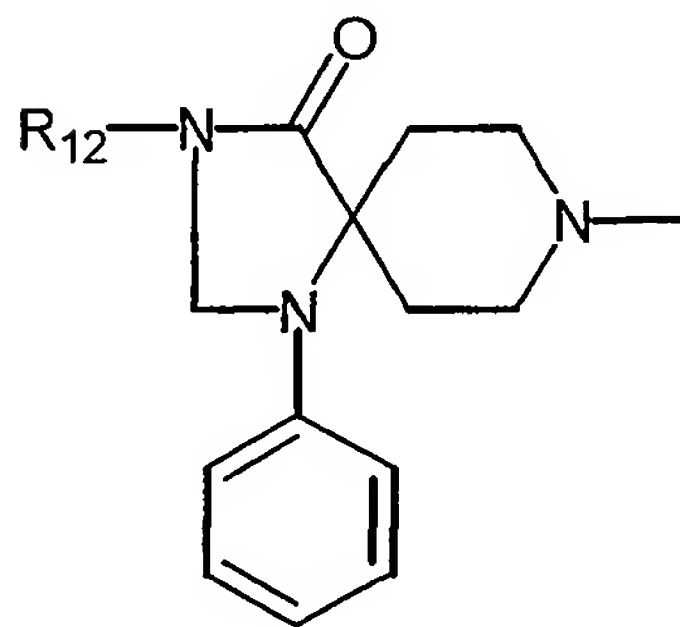


VIII

（式中、Fは、炭素原子、酸素原子、イオウ原子又は窒素原子を表し、Fが窒素原
子の場合、窒素上の置換基はメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、
5 n-ペンチル基、n-ヘキシル基の炭素数1~6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、
1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル
基、3-メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペ
ンチル基、4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-
10 メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘ
キシル基、3,6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3~8
の分岐アルキル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ペ
ンタノイル基、ヘキサノイル基の炭素数1~6の直鎖アルキルアシル基、イソプロ
ピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、イソペンタノイル基、イソヘキサ
15 ノイル基、イソヘプタノイル基などの炭素数3~8の分岐アルキルアシル基、メシ
ル基、エタンスルホニル基、n-プロパンスルホニル基、n-ブタンスルホニル基、
n-ペンタンスルホニル基、n-ヘキサンスルホニル基の炭素数1~6の直鎖アルキル
スルホニル基、イソプロパンスルホニル基、イソブタンスルホニル基、t-ブタン
スルホニル基、イソペンタンスルホニル基、イソヘキサンスルホニル基、イソヘ
20 プタンスルホニル基などの炭素数3~8の分岐アルキルスルホニル基、ベンジル基、
2-シアノベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ニトロ
ベンジル基、2-アミノベンジル基、2-ブロモベンジル基、2-フルオロベンジル基、
2-テトラゾイルベンジル基、2,6-ジヒドロキシベンジル基、2,6-ジメトキシベン
ジル基、2,6-ジクロロベンジル基、2,6-ジニトロベンジル基、2,6-ジメチルベン

ジル基、フェニルスルホニル基、2-シアノフェニルスルホニル基、2-ヒドロキシ
 フェニルスルホニル基、2-クロロフェニルスルホニル基、2-ニトロフェニルスル
 ホニル基、2-アミノフェニルスルホニル基、2-ブロモフェニルスルホニル基、2-
 フルオロフェニルスルホニル基、2-テトラゾイルフェニルスルホニル基、2,6-ジ
 ヒドロキシフェニルスルホニル基、2,6-ジメトキシフェニルスルホニル基、2,6-
 ジクロロフェニルスルホニル基、2,6-ジニトロフェニルスルホニル基、2,6-ジメ
 チルフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、2-シアノベンゾイル基、2-ヒドロキ
 シベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基、2-アミノベン
 ゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、2-フルオロベンゾイル基、2-テトラゾイルベ
 ンゾイル基、2,6-ジヒドロキシベンゾイル基、2,6-ジメトキシベンゾイル基、2,
 6-ジクロロベンゾイル基、2,6-ジニトロベンゾイル基、2,6-ジメチルベンゾイル
 基などの0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸
 基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンジル基
 もしくはベンゾイル基を表す（但し、Cが式XIIIで表される場合を除く））、

(v) 式 IX

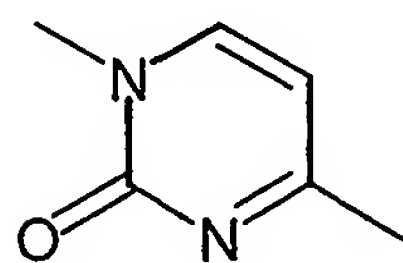


IX

（式中、 R_{12} は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル
 基、*n*-ヘキシル基の炭素数1~6の直鎖アルキル基、1-メチルエチル基、1-メチ
 ルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-
 メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル
 基、4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチル
 ヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、3,5-ジメチルヘキシル
 基、3,6-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基などの炭素数3~8の分

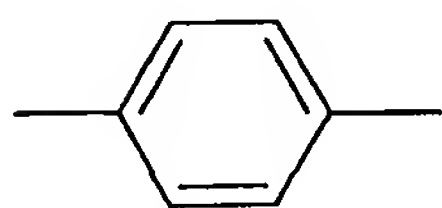
岐アルキル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロペ
 チルメチル基などの炭素数 6~10 のアルキルシクロアルキル基、フェニル基、2-
 シアノフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ニトロフ
 エニル基、2-アミノフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、
 5 2-テトラゾイルフェニル基、2,6-ジヒドロキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェ
 ニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2,6-ジニトロフェニル基、2,6-ジメチルフェ
 ニル基、ベンジル基、2-シアノベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、2-クロロ
 ベンジル基、2-ニトロベンジル基、2-アミノベンジル基、2-ブロモベンジル基、
 2-フルオロベンジル基、2-テトラゾイルベンジル基、2,6-ジヒドロキシベンジル
 10 基、2,6-ジメトキシベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、2,6-ジニトロベンジ
 ル基、2,6-ジメチルベンジル基などの 0~2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ
 基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェ
 ニル基もしくはベンジル基を表す) を表してもよく、

A は、式 XI、もしくは式 XII であり、



XI

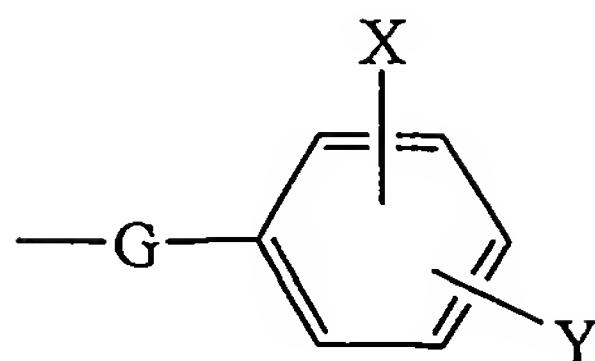
15



XII

B は、存在してもしなくてもよく、B が存在する場合、B はアミド基、もしくは炭
 素数 1~3 のメチレン鎖を表し、

C は式 IV、VI、VII、VIII、IX、または XIII



XIII

(式中、X、Yは、前記定義と同じであり、Gは存在してもしなくてもよく、Gが存在する場合、Gは窒素原子である)]で表されるウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

各置換基の定義において、ある基が「存在しない」「ない」とは、「構造式の中に記載されない」ことを意味し、実際に原子が存在しない場合と水素原子が存在する場合の両者の可能性が包含される。例えば、式 I において、B が存在しないとは A と C が直接結合することを意味する。また、例えば式 XIII において、G が窒素原子の場合、G には 1 個の水素原子が結合することを意味する。いずれに該当するかは化学常識に従い容易かつ明確に理解できる。

10 本発明の化合物は、具体的に

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((エチルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((エチルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

15 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((エチルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((ジメチルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((ジメチルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((ジメチルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチル(メチルエチル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

- 3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチル(メチルエチル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチル(メチルエチル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチルフェニルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチルフェニルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチルフェニルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-フェニル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-フェニル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-フェニル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-フェニル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-メチル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-メチル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-メチル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-メチル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(2-メチルプロピル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(2-メチルプロピル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(2-メチルプロピル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-アセチル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-アセチル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-アセチル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-アセチル-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((1-(2-メチルプロピル)-4-(2-メチルプロパノイル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)

-)-2-(((1-(2-メチルプロピル)-4-(2-メチルプロパノイル)-4-ピペリジル)アミノ)
)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(((1-(2-メチルプロピル)-4-(2-メチルプロパノイル)-4-ピペリジル)アミノ
5)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(((4-アセチル-1-(フェニルカルボニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニル
アミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
10)-2-(((4-アセチル-1-(フェニルカルボニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニル
アミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(((4-アセチル-1-(フェニルカルボニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニル
アミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(((4-エチル-1-(2-メチルプロパノイル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニル
アミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(((4-エチル-1-(2-メチルプロパノイル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニル
20 アミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(((4-エチル-1-(2-メチルプロパノイル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニル
アミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
25)-2-(((4-(2-メチルプロパノイル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニル
アミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(((4-(2-メチルプロパノイル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニル

ルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(2-メチルプロパノイル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

5 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(フェニルカルボニル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

10 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(フェニルカルボニル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(フェニルカルボニル)-1-ベンジル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

15 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((1-メチル-4-(フェニルカルボニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((1-メチル-4-(フェニルカルボニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

20 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((1-メチル-4-(フェニルカルボニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

25 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(2-メチルプロパノイル)-1-フェニル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(2-メチルプロパノイル)-1-フェニル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸

- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-(2-メチルプロパノイル)-1-フェニル-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-アセチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-アセチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-アセチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)

-)-2-(ピロリジニルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(ピロリジニルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピロリジニルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 2-(アザパーヒドロエピニルカルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-(アザパーヒドロエピニルカルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 10 2-(アザパーヒドロエピニルカルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジメチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジメチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジメチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジ(メチルエチル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジ(メチルエチル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジ(メチルエチル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)

- ル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 2-((4-アセチルピペラジニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 10 2-((4-アセチルピペラジニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((4-アセチルピペラジニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(フェニルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(フェニルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(フェニルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)

プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸

5 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-エチルピペラジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

10 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-エチルピペラジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-エチルピペラジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

15 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

20 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-アセチルピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-アセチルピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

25 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-アセチルピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)

- ル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
-) -2-((2-(フェニルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
- 5) -2-(((アセチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
-) -2-(((アセチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン
- 酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
- 10) -2-(((アセチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
-) -2-(((フェニルカルボニルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)
- プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
- 15) -2-(((フェニルカルボニルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)
- プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
-) -2-(((フェニルカルボニルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミ
- ノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
-) -2-(((2-メチルプロパノイルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミ
- ノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
-) -2-(((2-メチルプロパノイルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミ
- 25 ノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
-) -2-(((2-メチルプロパノイルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルア
- ミノ)プロパン酸

- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-ベンジル-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-ベンジル-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-ベンジル-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)

-)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
5 ル)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン
酸
3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((4-(アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン
酸
10 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((4-(アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン
酸
3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((4-(アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパ
15 ン酸
3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((4-((メチルエチル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プ
ロパン酸
3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
20)-2-((4-((メチルエチル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プ
ロパン酸
3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((4-((メチルエチル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)
プロパン酸
25 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((4-(3-メチルブタノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミ
ノ)プロパン酸
3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル

-) -2-((4-(3-メチルブタノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)
プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
)-2-((4-(3-メチルブタノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)
5)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
)-2-((4-((メチルスルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミ
ノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
10)-2-((4-((メチルスルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)
プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
)-2-((4-((メチルスルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)
プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
)-2-((4-(((メチルエチル)スルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボ
ニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
)-2-((4-(((メチルエチル)スルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニ
20 ルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
)-2-((4-(((メチルエチル)スルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニ
ルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
25)-2-((4-((フェニルスルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミ
ノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)
)-2-((4-((フェニルスルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミ

ノ) プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-((フェニルスルホニル)アミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ) プロパン酸

5 2-((2,4,8-トリアザ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸

2-((2,4,8-トリアザ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸

10 2-((2,4,8-トリアザ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸

2-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸

2-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸

20 2-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸

2-((2,4,8-トリアザ-2-(2-メチルプロピル)-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸

25 2-((2,4,8-トリアザ-2-(2-メチルプロピル)-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸

- 2-((2, 4, 8-トリアザ-2-(2-メチルプロピル)-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 5 2-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニル-2-ベンジルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニル-2-ベンジルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 10 2-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニル-2-ベンジルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-2, 4-ジフェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 15 2-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-2, 4-ジフェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-2, 4-ジフェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 20 2-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 25 2-((2, 4, 8-トリアザ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2, 4, 8-トリアザ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル))カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

- 3-(4-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 4, 8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 2-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 15 2-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 20 2-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 25 2-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((4-((アセチルアミノ)-4-

- フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((4-((アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 5 2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((4-((アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 10 2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((4-((アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((4-((アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((4-((アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 2-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 2-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 25 2-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸

- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((4-(アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((4-(アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)-2-((4-(アセチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 2-(2,4-ジアザ-1,3-ジオキソスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 15 2-(2,4-ジアザ-1,3-ジオキソスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 2-(2,4-ジアザ-1,3-ジオキソスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 2-(2,4-ジアザ-4-メチル-1,3-ジオキソスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 20 2-(2,4-ジアザ-4-メチル-1,3-ジオキソスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 2-(2,4-ジアザ-4-メチル-1,3-ジオキソスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 25 2-(2,4-ジアザ-1,3-ジオキソ-4-ベンジルスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 2-(2,4-ジアザ-1,3-ジオキソ-4-ベンジルスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸

- 2-(2,4-ジアザ-1,3-ジオキソ-4-ベンジルスピロ[4.5]デク-2-イル)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イルカルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 ン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-メチルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-メチルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-メチルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 ノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 ン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸

ルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルスルホニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)

カルボニルアミノ)プロパン酸

5 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルスルホニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)

カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルスルホニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル

10)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルカルボニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)

カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルカルボニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)

15 カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルカルボニル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル

)カルボニルアミノ)プロパン酸

20 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(2-メチルプロピル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カル

ルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(2-メチルプロピル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カル

25 ルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(2-メチルプロピル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)

カルボニルアミノ)プロパン酸

- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-プロパノイルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-プロパノイルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-プロパノイルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(2-メチルプロパノイル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(2-メチルプロパノイル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(2-メチルプロパノイル)スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-フェニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-フェニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-フェニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-フェニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)

- ル)-2-(スピロ(イソクロマン1,4'-ピペリジン)-11-イルカルボニルアミノ)プロ
パン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(スピロ(イソクロマン1,4'-ピペリジン)-11-イルカルボニルアミノ)プロパ
ン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(スピロ(イソクロマン1,4'-ピペリジン)-11-イルカルボニルアミノ)プロパ
ン酸
- 10 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(スピロ(3H,4H-ベンゾ[b]チアン-1,4'-ピペリジン)-11-イルカルボニルア
ミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(スピロ(3H,4H-ベンゾ[b]チアン-1,4'-ピペリジン)-11-イルカルボニルアミ
ノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル
カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-(スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イルカ
ルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((2-メチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)

- 11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-メチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-メチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 2-((アセチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 10 2-((アセチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((アセチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 15 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(メチルスルホニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸

- 3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(メチルスルホニル)スピロ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 5 3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(メチルスルホニル)スピロ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルスルホニル)スピロ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 10 3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルスルホニル)スピロ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルスルホニル)スピロ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 15 3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(3-メチルブタノイル)スピロ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 3-(4-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(3-メチルブタノイル)スピロ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 20 3-(4-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(3-メチルブタノイル)スピロ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1, 4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸
- 25 2-((2, 6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(メタンズルホニル)スピロ(イソインドリン-1, 4'-ピペリジン-10-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸
- 2-((2, 6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(メタンズルホニル)ス

ピロ(イソインドリン-1,4'-ピペリジン-10-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(メタンスルホニル)スピロ(イソインドリン-1,4'-ピペリジン-10-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-(スピロ(イソクロマン-1,4'-ピペリジン-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-(スピロ(イソクロマン-1,4'-ピペリジン-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-(スピロ(イソクロマン-1,4'-ピペリジン-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-(スピロ(3H,4H-ベンゾ[d]チアン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-(スピロ(3H,4H-ベンゾ[d]チアン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-(スピロ(3H,4H-ベンゾ[d]チアン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

3-(4-((2-アセチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2-アセチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジメチル

フェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

3-(4-((2-アセチルスピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸

5 2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(2-メチルプロパノイル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(2-メチルプロパノイル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

10 2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(2-メチルプロパノイル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((2-(フェニルカルボニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

15 2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((2-(フェニルカルボニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

20 2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((2-(フェニルカルボニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(メチルスルホニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

25 2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(メチルスルホニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2-(メチルスルホニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸

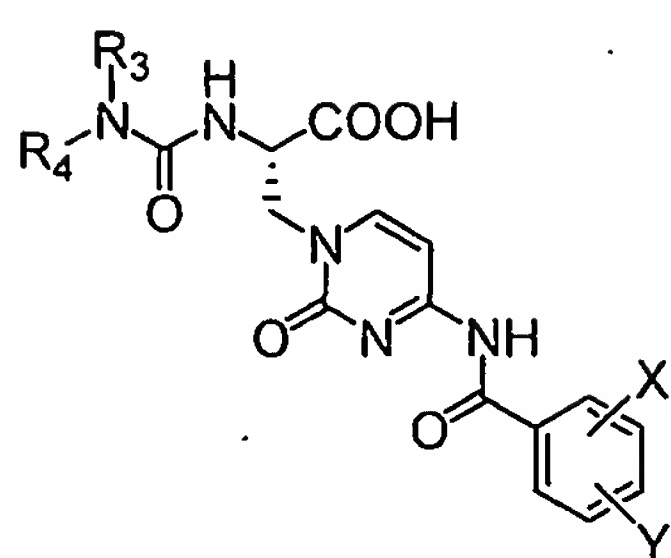
5 2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((2-(フェニルスルホニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

2-((2,6-ジメチルフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((2-(フェニルスルホニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

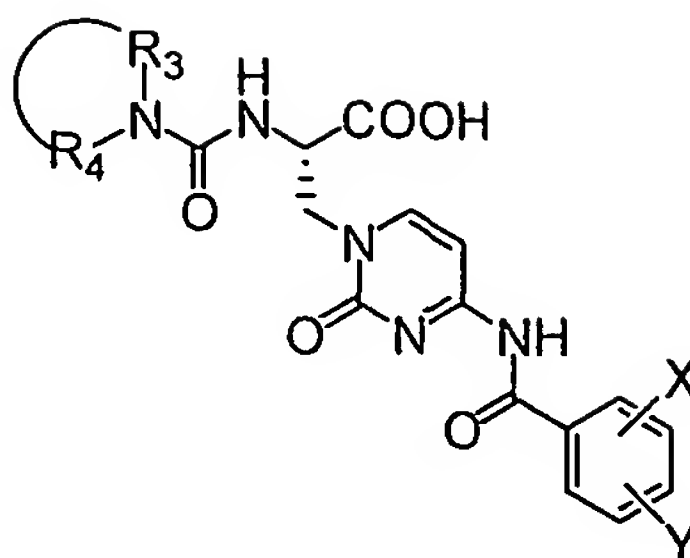
10 2-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((2-(フェニルスルホニル)スピロ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1,4'-ピペリジン)-11-イル)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸

以下に式 I で表される化合物（以下、例えば「式 I で表される化合物」を単に「式 I」のように表すことがある）の製造法を示すが、各化合物の製造法は、それらに限定されるものではない。また、各種製造法において、反応条件は以下に記載したものから適宜選択される。

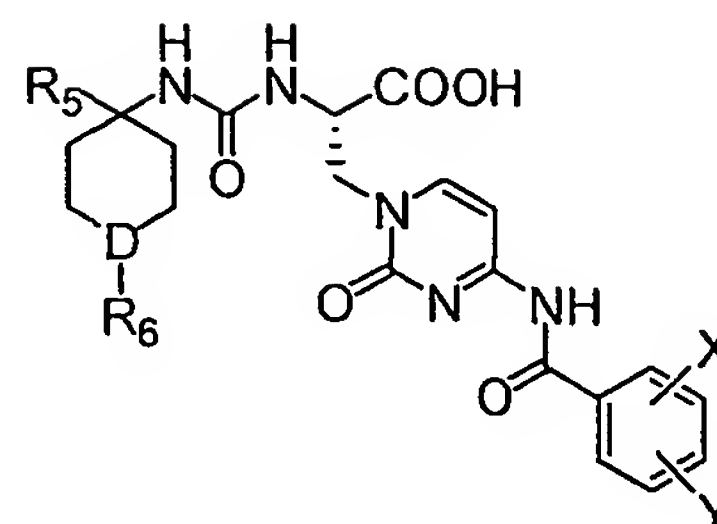
式 I で表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 R_1 、 R_2 が水素原子、 A が式 XI、 B がアミド基、 C が式 XIII で、 G が存在しなく、 R_3 、 R_4 が、独立して水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基
20 で置換されたフェニル基、もしくはベンジル基である式 XXI、 R_3 が水素であり、 R_4 が式 II である式 XIV、または R_3 と R_4 が一緒になって式 IV、VI、VII、VIII、IX である式 XXII は、



XXI



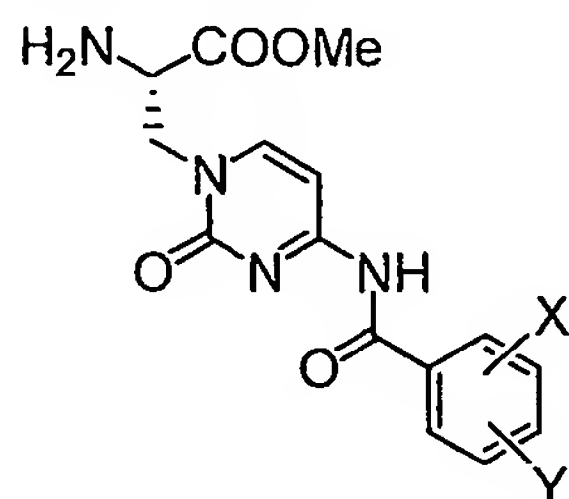
XXII



XIV

(式中、D、X、Y、R₃、R₄、R₅、R₆は、前記定義と同じ)

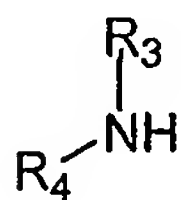
ジクロロメタン、ジメトキシエタン、アセトニトリルなどの溶媒中、



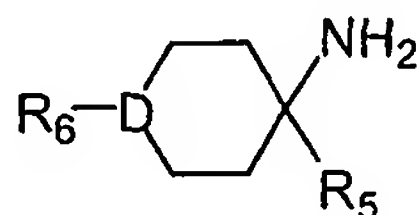
XV

(式中、X、Yは前記定義と同じ。)

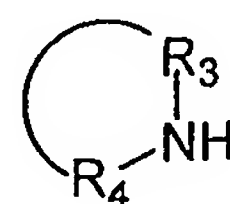
式XVに対して1～4等量程度の炭酸水素ナトリウムなどの塩基存在下、式XVとクロ
 5 ロギ酸p-ニトロフェニルと反応させた後、式XVに対して1～4等量程度のトリエチ
 ルアミンやジイソプロピルアミンなどの3級アミン存在下、式XXIII、XXIV、XXV
 と反応させるか、または、ジクロロメタンやクロロホルムなどの溶媒中、式XXII
 I、XXIV、XXVに対して1～4等量程度のトリエチルアミンやジイソプロピルアミン
 などの3級アミン存在下、通常、式XXIII、XXIV、XXVに対して0.5～2等量程度の
 10 ジホスゲン、トリホスゲン、カルボジリイミダゾールで処理し、式XVと反応させ
 た後、



XXIII



XXIV



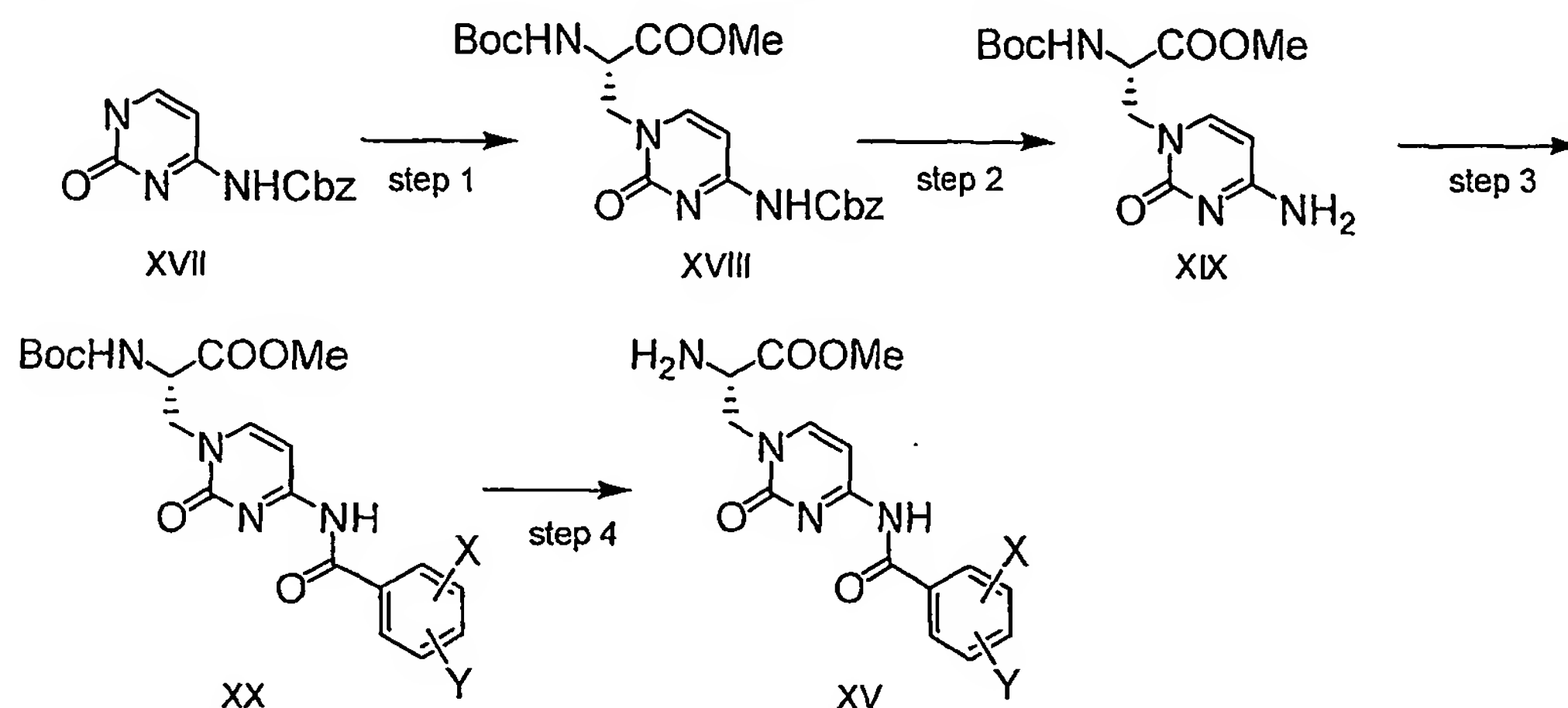
XXV

(式中、X、Y、R₃、R₄、R₅、R₆は、前記定義と同じ)

メタノールなどのアルコール性溶媒中、エステル基を水酸化ナトリウム水溶液な
 どで加水分解することによって製造できる。クロロギ酸p-ニトロフェニルを用
 15 いる反応では、式XVと式XXIII、XXIV、XXVとの混合比率は特に限定されないが

通常、1:1~1:2程度であり、通常、0℃~室温程度の温度下で1時間~24時間程度反応させることにより行うことができる。また、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基による加水分解は、特に限定されないが、通常、0℃~室温程度の温度下で1時間~24時間程度反応させることにより行うことができ、その添加量は、
 5 通常、式 XVI に対して1等量~4等量程度である。

式 XV は、下記に示す工程よって製造できる。(なお、以下の反応式においては、「工程」は「step」と表示することがある。)

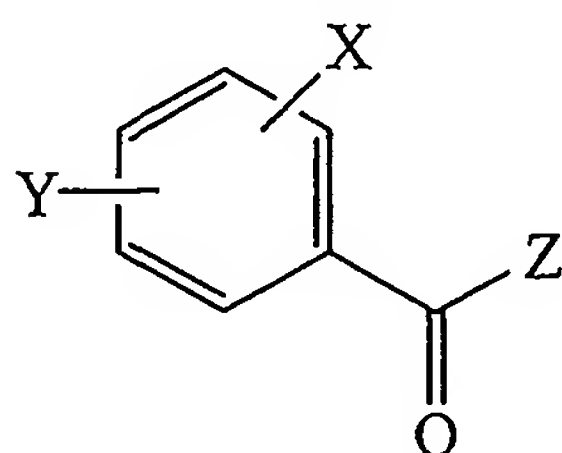


工程1は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N-(2-オキソヒドロピリミジン-4-イル)(フェニルメトキシ)カルボキサミド XVII と (tert-ブトキシ)-N-(2-オキソオキセタン-3-イル)カルボキサミドを通常、0℃~50℃
 10 程度の温度下で1~24時間程度反応させた後、エステル化することにより達成できる。塩基として通常、水酸化ナトリウムやtert-ブトキシカリウムなどが使用されるが、その他の塩基も用いることができる。式 XVII と (tert-ブトキシ)-N-(2-オキソオキセタン-3-イル)カルボキサミドと塩基の混合比率は、特に限定されないが、通常1:1:1から1:2:2程度である。エステル化には、トリメチルシリル
 15 ジアゾメタン/メタノール、塩化チオニル/メタノール、沃化メチル-炭酸カリウム/アセトンなどの種々の方法を用いることができるが、それらに限定されるものではない。

工程2は、窒素上の保護基であるベンジルオキシカルボニル基 (Cbz と略す)
 20 を除去する工程である。通常、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒や酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの極性溶媒中、触媒量のパ

ラジウム/炭素、水酸化パラジウムなどのパラジウム触媒、あるいは二酸化白金などの白金系触媒などのを用い、水素添加することによって達成できる。反応温度は、特に限定されないが、通常 10～30℃程度が適当である。また、反応時間は、反応温度に応じて適宜選択されるが、1～20 時間程度でよい。

- 5 工程 3 は、式 XIX と式 XVI を反応させ、式 XX を製造する工程である。式 XVI において、Z がクロロ基またはブロモ基の場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンなどの 3 級アミン存在下、式 XIX と式 XVI を通常、0℃～60℃程度の温度下で 1 時間～24 時間程度反応させることにより行う
- 10 ことができる。



XVI

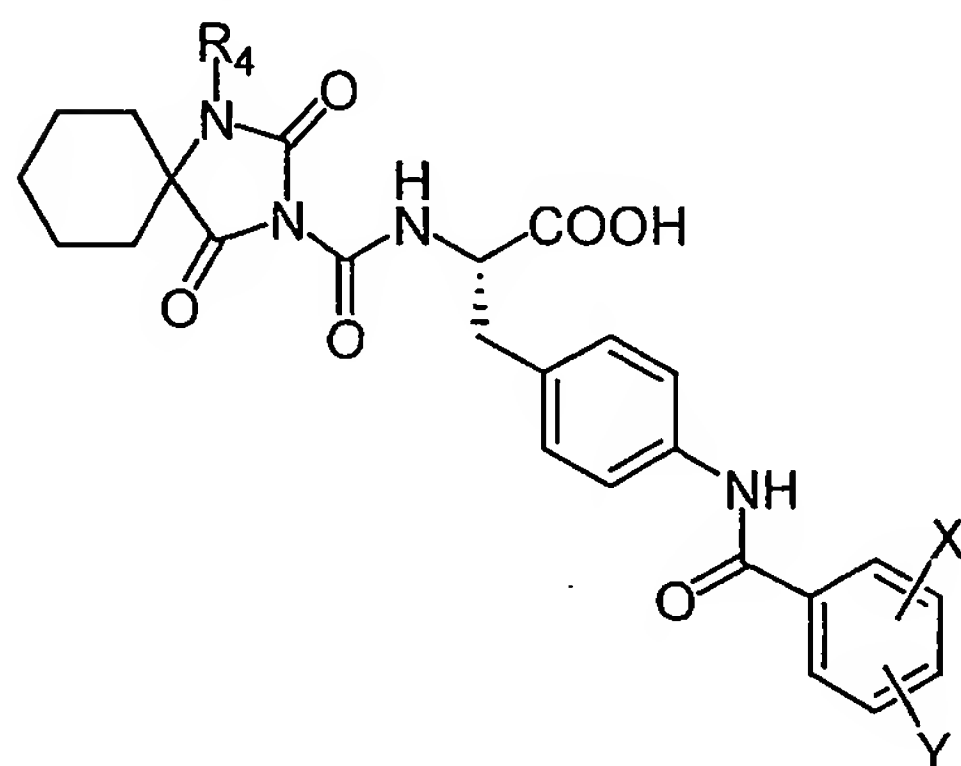
(式中、X, Y は前記定義と同じで、Z はクロロ基、ブロモ基又は水酸基を表す)

- 式 XIX と式 XVI との混合比率は特に限定されないが通常、1 : 1～1 : 2 程度であり、また 3 級アミンの添加量は特に限定されないが、通常、式 XVI に対して 1 等量～4 等量程度である。式 XVI において、Z が水酸基の場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジンなどの 3 級アミン存在下、通常、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCG)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジシクロペンチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (BOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)]プロピル]カルボジイミド (WSC) などの縮合剤が用いられる。これら縮合剤の添加量は特に限定されないが、通常、式 XVI に対して 1 等量～3 等量程度である。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等の添加剤を加えることが反応の進行に
- 15
- 20

有利なことがある。

工程 4 は、窒素上の *t*-ブトキシカルボニル基 (Boc と略す) を除去する工程である。通常、クロロホルムやジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒中、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸などを用いることによって達成できる。また、トリフルオロ酢酸単独でも実施できる。反応温度は、特に限定されないが、通常、0℃～室温が選択され、反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常 1～24 時間程度でよい。

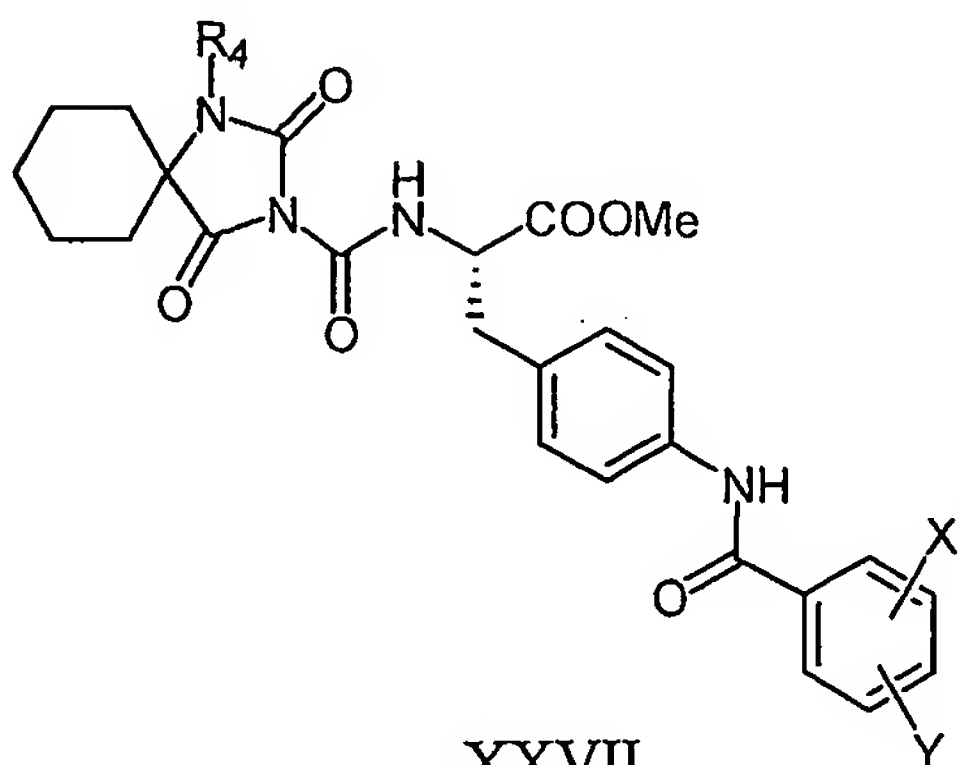
式 I で表される化合物のうち、 $l=0$ 、 $m=1$ 、 R_1 が水素、A が窒素原子で、 R_2 と R_3 が一緒になって式 III、A が式 XI、B がアミド基、C が式 XIII で、G が存在しない式 XXVI は、



XXVI

(式中、X、Y、 R_4 は、前記定義と同じ)

式 XXVII を



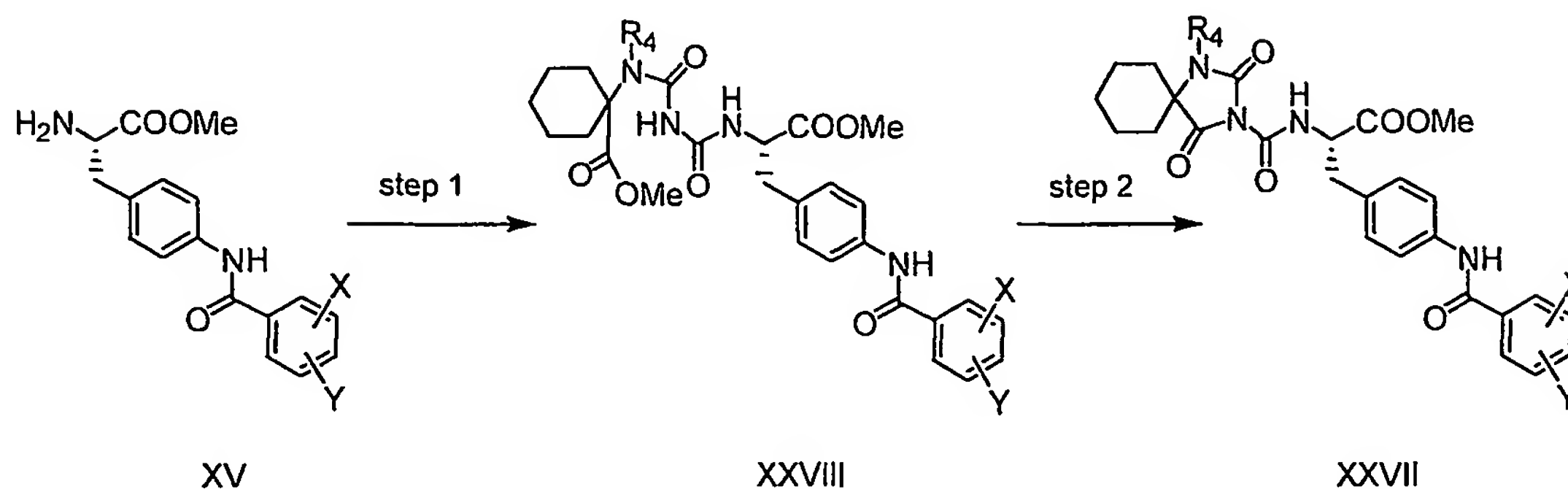
XXVII

(式中、X、Y、 R_4 は、前記定義と同じ)

メタノールなどのアルコール性溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液などで加水分解することによって製造できる。水酸化ナトリウム水溶液などの塩基による加水分解は、特に限定されないが、通常、0℃～室温程度の温度下で 1 時間～24 時間程

度反応させることにより行うことができ、その添加量は、通常、1等量～4等量程度である。

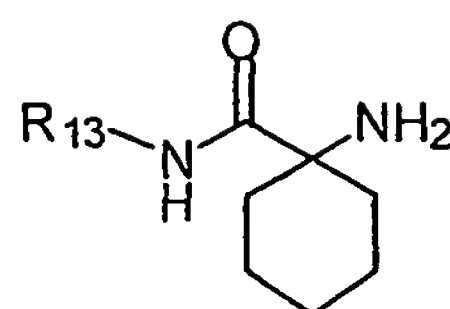
式 XXVII は、下記の工程によって製造することができる。



工程 1 は、アセトニトリルなどの溶媒中、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチルをジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジメチルアミノピリジンによって処理した後、式 XV と反応させ、式 XXVIII を得る工程である。反応に用いるジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジメチルアミノピリジンの添加量は、特に限定されないが、それぞれ、通常、1等量～3等量、0.2～1等量程度である。反応温度、および反応時間は、特に限定されないが、0℃～室温程度の温度下で1時間～24時間程度である。また、本工程は、式 XV と式 XIII、XXIV、XXV との反応と同様の条件でも実施できる。

工程 2 は、メタノールなどのアルコール性溶媒中、0℃～室温程度の温度下で水素化ナトリウム、*t*-ブトキシカリウムなどの塩基を用いて XXVIII を得る工程である。塩基の添加量は、特に限定されないが、通常、1等量～3等量程度である。反応時間は、特に限定されないが、1時間～24時間程度である。

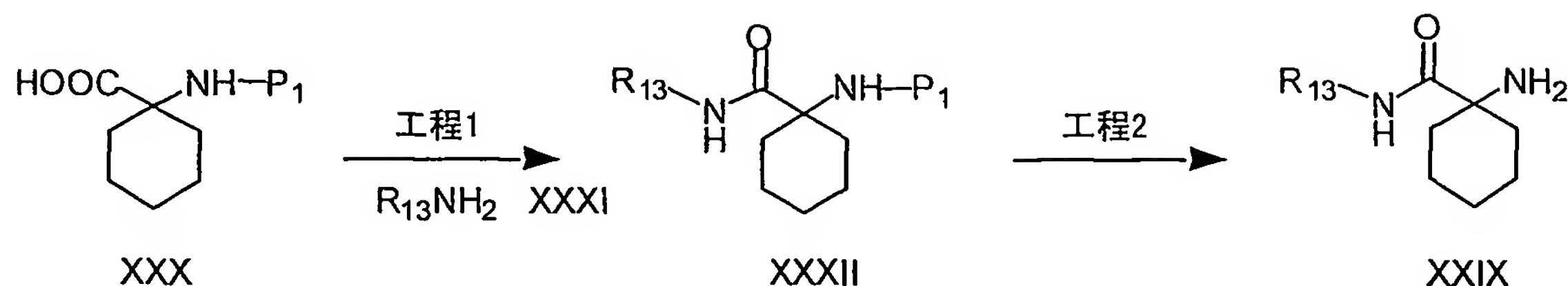
式 XXIV で表される化合物のうち、D が炭素原子、R₆ が水素原子、R₅ が -C(O)NH R₁₃ で、R₁₃ が炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、または 0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基である式 XXIX は、



XXIX

(式中、 R_{13} は、前記定義と同じ。)

下記の工程により製造できる。



(式中、 P_1 は、保護基を表し、 R_{13} は、前記定義と同じ。)

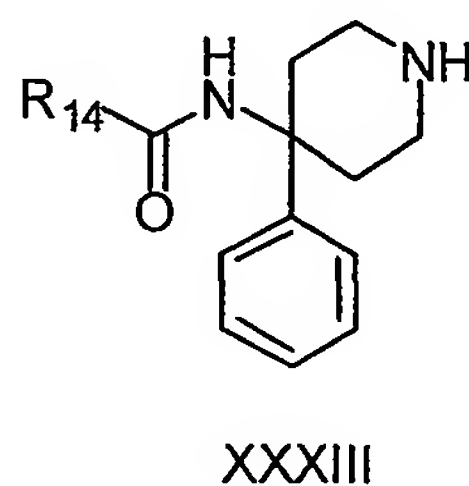
式 XXX の P_1 は、窒素原子の保護基を表し、その保護基、およびその導入方法は、例えば、グリーン (Green) およびウィツ (Wuts) 著、「Protective Group in Organic Synthesis (第3版)」に記載されている。これらの反応条件に応じて適宜用いればよい。

工程 1 は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルアミン、モルホリン、N-メチルピレリジンなどの 3 級アミン存在下、式 XXX と式 XXXI を反応させることにより達成できる。式 XXX と式 XXXI の反応は特に限定されないが、通常、 0°C ～室温程度の温度下で 1 時間～24 時間程度反応させることにより行うことができる。式 XXX と式 XXXI の混合比率は特に限定されないが通常、1 : 1～1 : 2 程度であり、また 3 級アミンの添加量は特に限定されないが、通常、式 XXX に対して 1 等量～4 等量程度である。通常、縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジシクロペンチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (BOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (WSC) などが用いられる。これら縮合剤の添加量は特に限定さ

れないが、通常、式 XXX に対して 1 等量～3 等量程度である。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等の添加剤を加えることが反応の進行に有利なことがある。

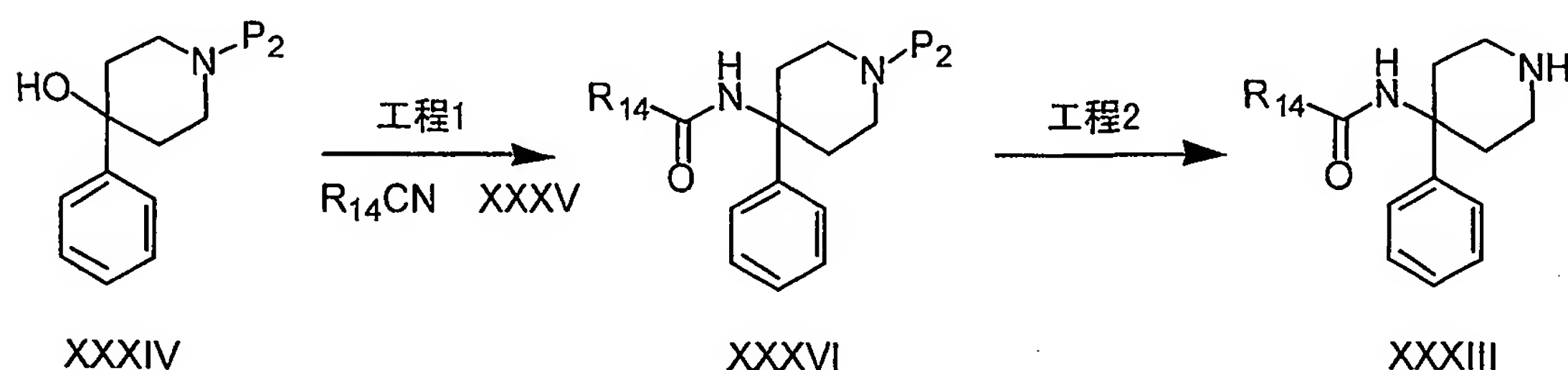
5 工程 2 は、窒素の保護基を除去する工程である。その除去方法は、前記の「Protective Group in Organic Synthesis (第 3 版)」に記載されている。これらの反応条件に応じて適宜用いればよい。

式 XXV で表される化合物のうち、式 VI で表され、 R_{10} が $R_{14}C(O)NH-$ で表され、 R_{14} が炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、炭素数 5～7 のシクロアルキル基、または 0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基である式 XXXIII は、



(式中、 R_{14} は、前記定義と同じ。)

下記の工程により製造できる。



(式中、 R_{14} は、前記定義と同じであり、 P_2 は、保護基を表す。)

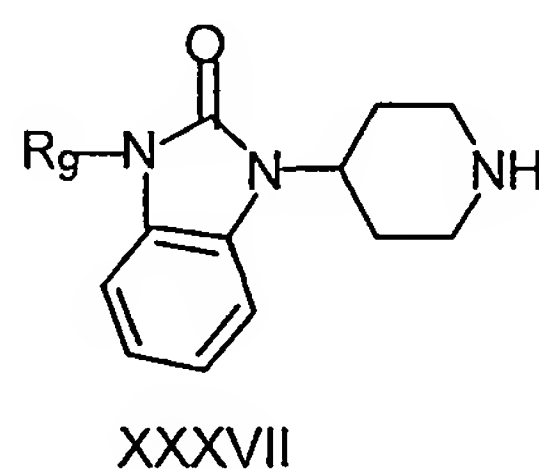
15 式 XXXIV の P_2 は、窒素原子の保護基を表し、その保護基、およびその導入方法は、前記の「Protective Group in Organic Synthesis (第 3 版)」に記載されている。これらの反応条件に応じて適宜用いればよい。

工程 1 は、酢酸、硫酸、ルイス酸存在下、式 XXXIV と式 XXXV を通常、1 時間から 24 時間反応させることにより達成させる。反応温度は、特に限定されない

が、通常、氷冷下～100℃程度である。式 XXXIV と式 XXXV の混合比率は、特に限定されないが、通常、1 : 1～1 : 10 程度である。酸の等量は、特に限定されないが、通常、式 XXXIV に対して過剰量を用いる。

5 工程 2 は、前記の「Protective Group in Organic Synthesis (第 3 版)」に記載されている反応条件に応じて適宜用いればよい。

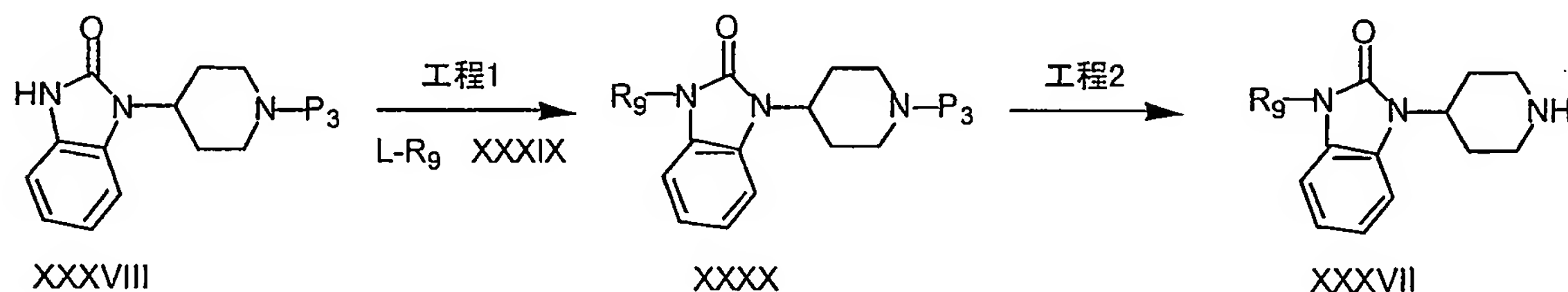
式 XXV で表される化合物のうち、式 IV で表され、E が炭素原子、R₇ が水素原子、R₈ が式 V である式 XXXVII は、



(式中、R₉ は、前記定義と同じ。)

下記の工程で製造できる。

10 (式中、R₉ は、前記定義と同じであり、L は、ハロゲン、メタンスルホニルオキ



シ、p-トルエンスルホニルオキシ等の脱離基、P₃ は、保護基を表す。)

式 XXXVIII の P₃ は、窒素原子の保護基を表し、その保護基、およびその導入方法は、前記の「Protective Group in Organic Synthesis (第 3 版)」に記載されている。これらの反応条件に応じて適宜用いればよい。

15 工程 1 は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセチルアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、炭酸カリウム、水酸化カリウム、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、式 XXXVIII と式 XXXIX を 1～24 時間程度反応させることにより達成できる。式 XXXVIII と式 XXXIX の混合比率は、特に限定されないが、通常、1 : 1～1 : 3 程度であり、塩基の等量は、特に限定されないが、通常、式に対して 1～4 等量である。反応温度は、特に限定されないが、通常、室

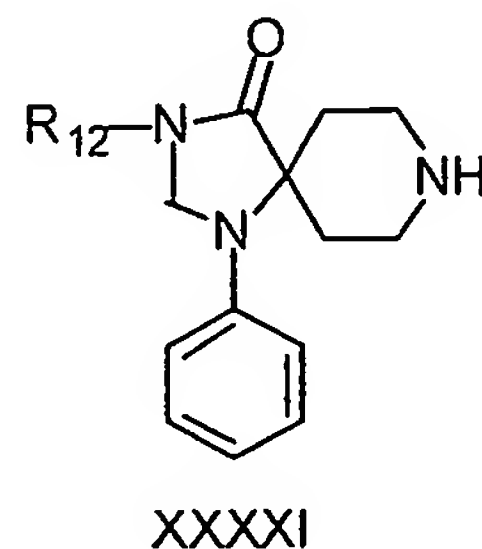
20

温～加熱還流程度である。

工程 2 は、前記の「Protective Group in Organic Synthesis (第 3 版)」に記載されている反応条件に応じて適宜用いればよい。

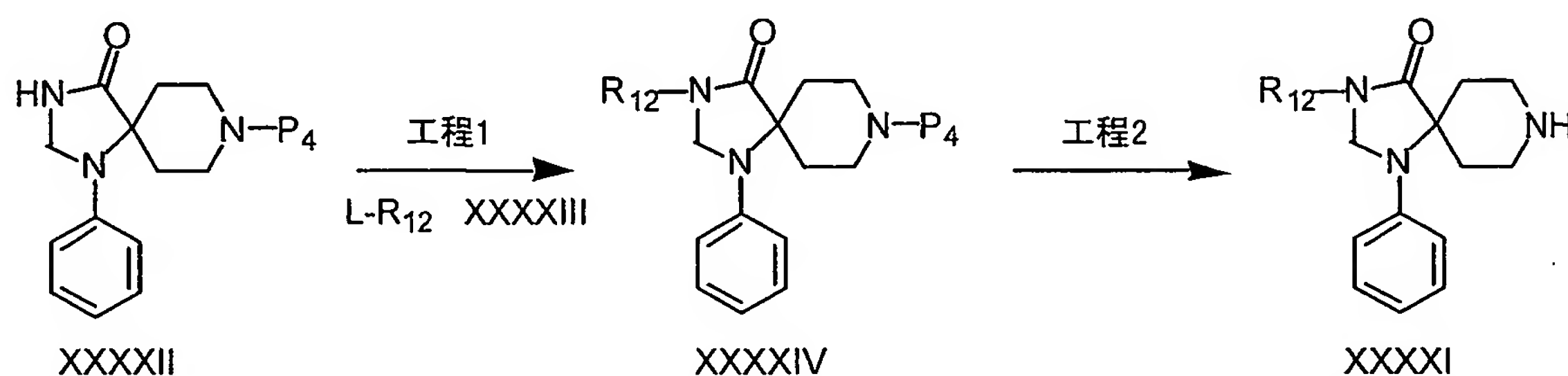
式 XXV で表される化合物のうち、式 IX で表される式 XXXXI は、

5



(式中、 R_{12} は、前期定義と同じ。)

下記の工程で製造できる。



(式中、 R_{12} は、前期定義と同じであり、L は、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の脱離基、 P_4 は、保護基を表す。)

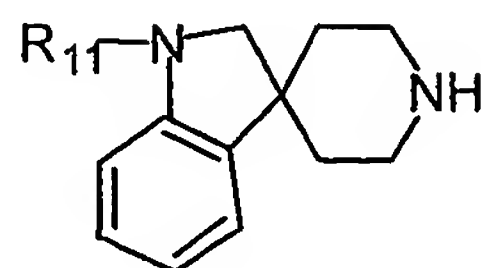
10 式 XXXXII の P_4 は、窒素原子の保護基を表し、その保護基、およびその導入方法は、前記の「Protective Group in Organic Synthesis (第 3 版)」に記載されている。これらの反応条件に応じて適宜用いればよい。

工程 1 は、式 XXXVII 製造の工程 1 と同様に実施できる。

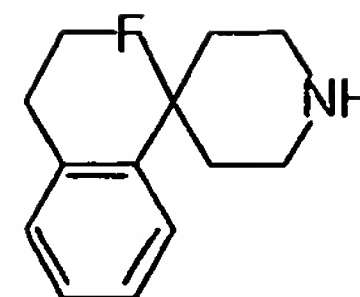
15 工程 2 は、前記の「Protective Group in Organic Synthesis (第 3 版)」に記載されている反応条件に応じて適宜用いればよい。

式 XXV で表される化合物のうち、式 VII で表される式 XXXXV、式 VIII で表される式 XXXXVI は、それぞれ、Tetrahedron, 53, 10983, 1997、あるいは、Chem. Pharm. Bull., 46, 242, 1998、Chem. Pharm. Bull., 46, 1538, 1998、記

載の方法に従って製造することができる。



XXXXV



XXXXVI

(式中、F、R₁₁は、前記定義と同じ。)

前記各製法によって得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物などの各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は、通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種カラムクロマトグラフィーなど、通常の化学操作を適応して行われる。

各種異性体は、異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。光学異性体は、一般的な光学分割法、例えば、分別結晶化、またはクロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性化合物を原料として製造することもできる

本発明で用いる新規ウレア酸誘導体が1個またはそれ以上の不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学異性体が存在し得るが、本発明はそれらすべてを用いることができる。

式Iで表される化合物の薬理学的に許容される塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、およびマグネシウム塩）などの無機塩基塩、またはジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グクカミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミンメタン塩などの有機塩基塩、リジン、アルギニン塩付加塩などが挙げられる。

本発明の化合物の VLA-4 に対する接着阻害活性を調べる方法としては、Ramos 細胞や Jurkat 細胞などの VLA-4 発現細胞と、イムノプレートに固定したフィブロネクチンやフィブロネクチンフラグメント、例えば CS-1 配列 (Gly Pro Glu I

le Leu Asp Val Pro Ser Thr) を含むペプチド (以下、CS-1 ペプチド) の接着測定系を用いることができる。さらに別の方法として、VLA-4 蛋白質とイムノプレートに固定したフィブロネクチンやフィブロネクチンフラグメント、例えば CS-1 ペプチドの結合測定系を用いることができる。本発明においては、VLA-4 と免疫グロブリンとのキメラ蛋白質 (VLA-4-IgG キメラ蛋白質) と CS-1 ペプチドの結合測定系 (特願平 9-234544) において、化合物の阻害活性を評価することが好ましいが、これに限定されるものではない。ここでいう VLA-4-IgG キメラ蛋白質とは、VLA-4 の $\alpha 4$ と免疫グロブリンとのキメラ蛋白質 (以下、VLA $\alpha 4$ · IgG キメラ蛋白質) と、VLA-4 の $\beta 1$ と免疫グロブリンとのキメラ蛋白質 (以下、VLA $\beta 1$ · IgG キメラ蛋白質) が会合してなるヘテロダイマー複合体をいう。また、免疫グロブリンとしては、IgG、IgM などの重鎖または軽鎖を利用するが、本発明において、IgG1 重鎖を用いる。化合物の阻害効果を見る際には、VLA-4-IgG キメラ蛋白質と被検化合物とをあらかじめ混合して用いるのがよい。

本発明の化合物は、VLA-4 接着阻害作用を有し、白血球の炎症部位への集積を抑制するので、慢性の炎症性疾患の治療薬として用いることができる。ここでいう、慢性の炎症性疾患とは、例えば、気管支喘息、アトピー性皮膚疾患、アレルギー性鼻炎などのアレルギー炎症性疾患、肝炎、腎炎、慢性関節リウマチ、多発性硬化症などの自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応、I 型糖尿病、クローン病、潰瘍性大腸炎などのことをいう。この他にも、術後再狭窄予防、動脈硬化などの治療薬として用いることができる。

本発明の化合物を上記疾患の治療薬として用いる場合、式 I で表される化合物およびその塩基付加塩は、そのまま粉末剤として、または適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的または非経口的 (例えば経皮投与、静脈投与、直腸内投与、吸入投与など) に投与することができる。

投与のための剤形としては、具体的には錠剤、散剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、坐剤などが挙げられる。かかる剤形は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる各種担体を含むものである。例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、

崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、無痛化剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては例えば乳糖、D-マンニトール、澱粉、ショ糖、コーンスターチ、
5 結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては例えば結晶セルロース、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、澱粉、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カル
10 ボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油な
15 どが挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、また
20 はポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、D-ソルビトール、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤と
25 しては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げら

れる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

式 I で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩の有効投与量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度によっても異なるが、通常成人 1 日当り 1~1000mg を、好ましくは 1~300mg を 1 回または数回に分けて投与することができる。

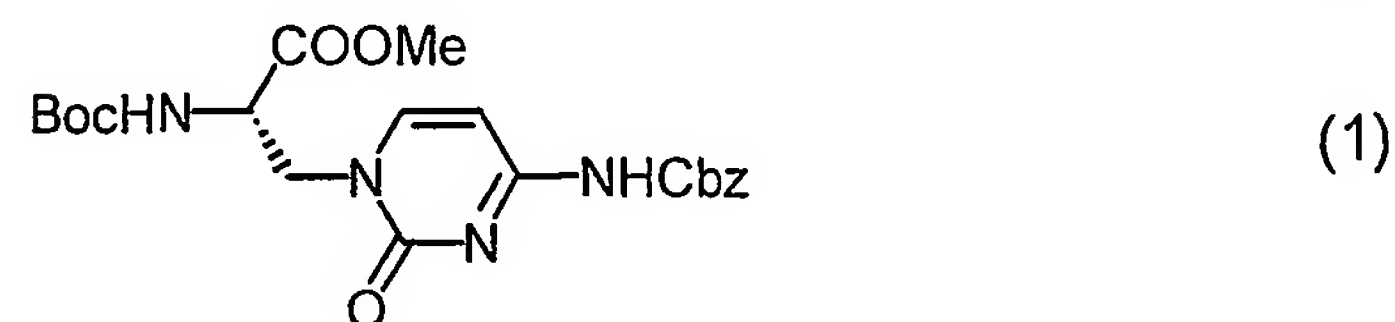
なお、上記各剤形は式 I で表される化合物もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、気管支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、血相板活性化因子 (PAF) 拮抗剤、セロトニン拮抗剤、アデノシン受容体拮抗剤、アドレナリン β 受容体刺激剤、免疫抑制剤、免疫調節剤などが挙げられる。

実施例

以下に実施例を挙げてこの発明の効果を具体的に説明する。もともと、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

実施例 1

2-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((フェニルメトキシ)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル (1)



アルゴン雰囲気下、N-(2-オキソヒドロピリミジン-4-イル)(フェニルメトキシ)カルボキサミド 4.86 g (19.8 mmol) を DMF 50 ml に懸濁させ、氷冷下、水素化ナトリウム 0.76 g (19 mmol) を加え、室温で 40 分間攪拌した。氷冷下、反応混合物に (t-ブトキシ)-N-(2-オキソオキセタン-3-イル)カルボキサミド 3.37 g (18 mmol) を DMF 10 ml に溶かして加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体を濾過した後、濾液に 1 規定塩酸を加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール 20 ml に溶かし、氷冷下、トリメチルシリルジアゾメ

タン20 mlを加えて30分間撹拌した。反応溶液を濃縮した後、残渣をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製すると、2-
 ((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((フェニルメトキシ)カルボニ
 ルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル4.02 g が得られた(収率50 %)

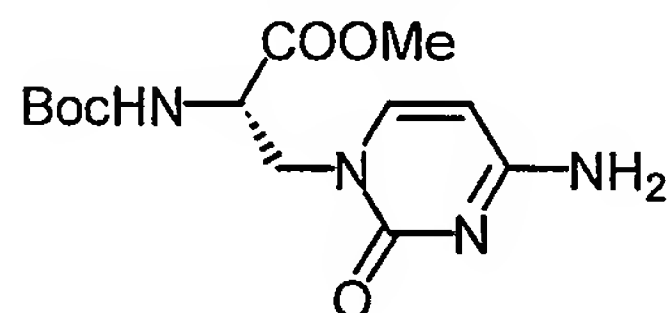
5 。

LR-MS (m/z) : 446 (M⁺)

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 3.75 (3H, s), 3.79-3.93 (1H, m), 4.46-4.55 (1H, m), 4.62-
 4.68 (1H, m), 5.21 (2H, s), 7.07-7.28 (2H, m), 7.32-7.43 (4H, m), 7.80 (1H, m)

実施例 2

10 3-(4-アミノ-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((t-ブトキシ)カルボニルアミ
 ノ)プロパン酸メチル(2)



(2)

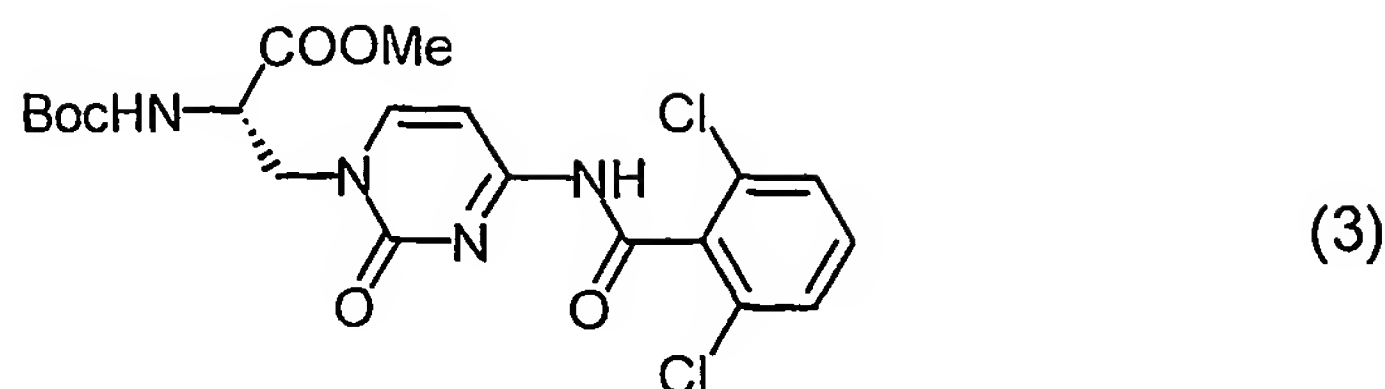
アルゴン雰囲気下、2-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)-3-(2-オキソ-4-((フ
 ェニルメトキシ)カルボニルアミノ)ヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル4.02
 g (9.0 mmol) をメタノール20 ml に溶かし、10%パラジウム/カーボン400 mg を
 15 加えた後、水素置換し、室温で1時間撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、
 濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：
 メタノール＝4：1）にて精製すると、3-(4-アミノ-2-オキソヒドロピリミジニル
)-2-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル2.53 gが得られた（収率
 90 %）。

20 LR-MS (m/z) : 312 (M⁺)

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.39 (9H, s), 2.31 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.75-3.82 (1H, m),
 4.33-4.40 (1H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 5.80 (1H, m), 7.05-7.21 (1H, m), 7.41 (1H, m)

実施例 3

25 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニ
 ル)-2-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(3)



3-(4-アミノ-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 2.96 g (9.48 mmol) をピリジン 15 ml、ジクロロメタン 10 ml に溶かし、ジクロロベンゾイルクロリド 2.7 ml (19.0 mmol) を加えて 50 °C で 2 時間撹拌した。反応溶液にメタノールを加えてした後、濃縮した。残渣に 3 規定塩酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲル カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製すると、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 3.35 g が得られた (収率 73 %)。

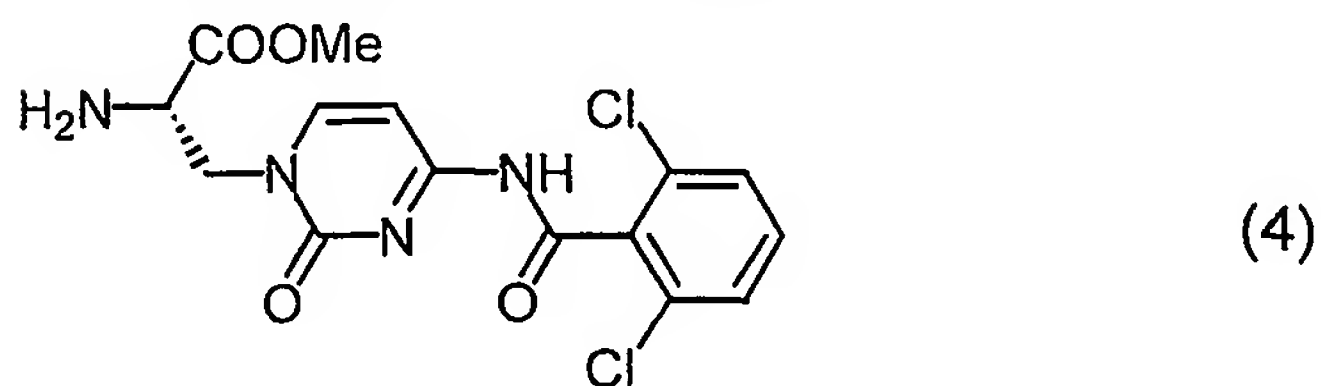
LR-MS (m/z) : 484 (M⁺)

IR (KBr) : 3442, 3222, 2962, 1701, 1627, 1562, 1492, 1435, 1369, 1334, 1303, 1250, 1162, 788 cm⁻¹

NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.38 (9H, s), 3.77 (3H, s), 3.83-3.94 (1H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 7.41-7.55 (4H, m), 7.93-7.98 (1H, m)

15 実施例 4

2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル (4)



アルゴン雰囲気下、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((t-ブトキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 20 mg をジクロロメタン 9 ml に懸濁し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 1 ml を加えた。反応溶液を室温で 3 時間撹拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合

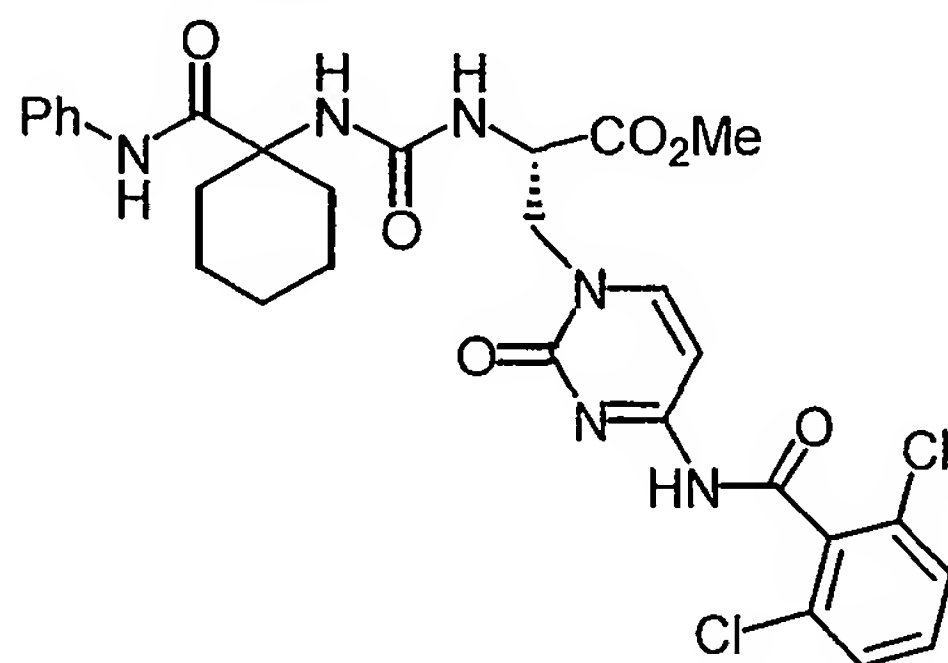
わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮すると156mgの2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチルが得られた(97%)。

LR-MS (m/z) : 385 (M⁺+H)

5 NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 3.74 (3H, s)、3.91-4.02 (2H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 7.38-7.57 (3H, m), 8.03-8.05 (1H, m)

実施例 7

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((N-フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (7)



(7)

アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル78mgのアセトニトリル5 mlとジクロロメタン5mlの溶液に炭酸水素ナトリウム90mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル47mgを加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物に(アミノシクロヘキシル)-N-ベンズアミド68mgとトリエチルアミン0.1mlをアセトニトリル3mlに溶かして加え、44時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して56mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((N-フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチルを得た(収率45%)。

mp. 248°C

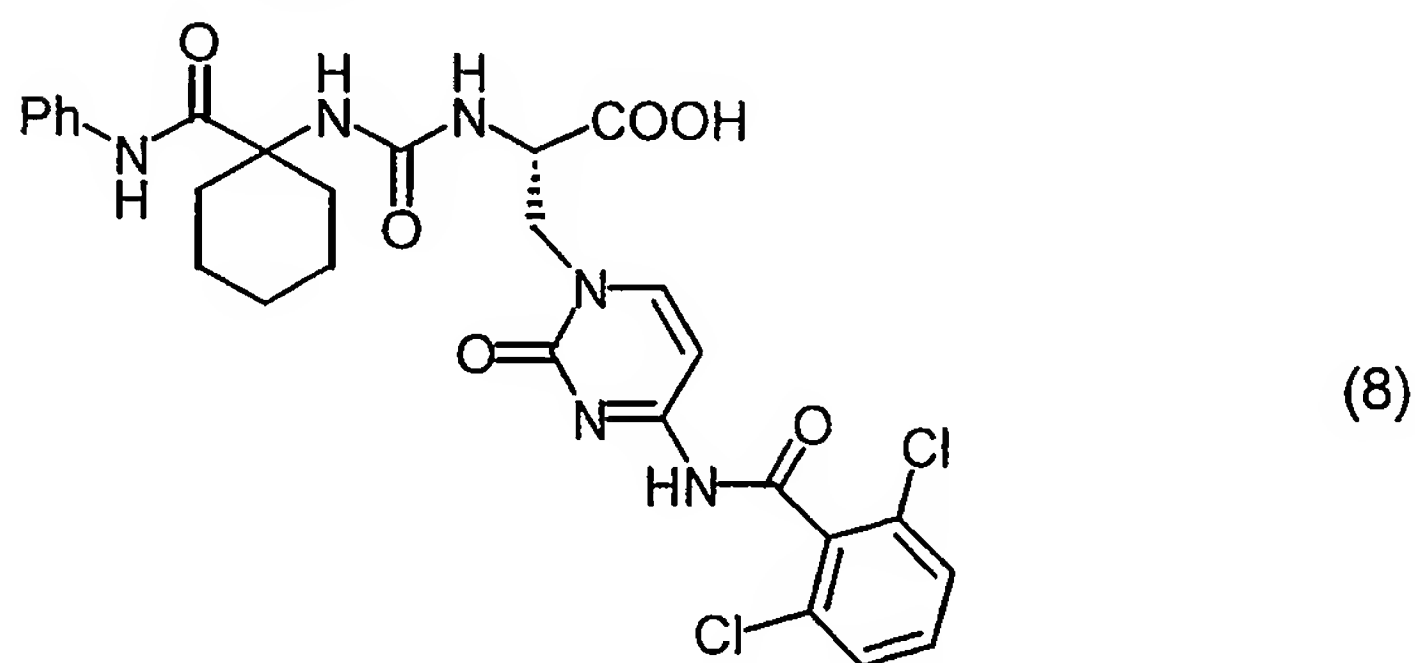
LR-MS (m/z) : 629 (M⁺)

IR (KBr) : 3393, 2936, 1713, 1654, 1628, 1558, 1493, 1437, 1369, 1342, 1304, 1246, 792, 757 cm⁻¹

NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 20–1. 70 (8H, m), 1. 90–2. 06 (2H, m), 3. 64 (3H, s), 4. 04 (1H, m), 4. 28 (1H, m), 4. 54 (1H, m), 6. 39 (1H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 2Hz), 6. 99 (1H, t, J=7. 4Hz), 7. 25 (3H, t, J=8. 0Hz), 7. 45–7. 61 (5H, m), 7. 89 (1H, bd, J=7. 5Hz), 9. 34 (1H, bs), 11. 64 (1H, bs)

实施例 8

3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((((N-フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸(8)



3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((N-フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 52mgをメタノール10ml、テトラヒドロフラン10mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液1mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に1規定塩酸を加えた後、析出した結晶を濾取すると、29mgの3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((N-フェニルカルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率55%)。

mp. 193–195°C

LR-MS (m/z) : 615 (M⁺)

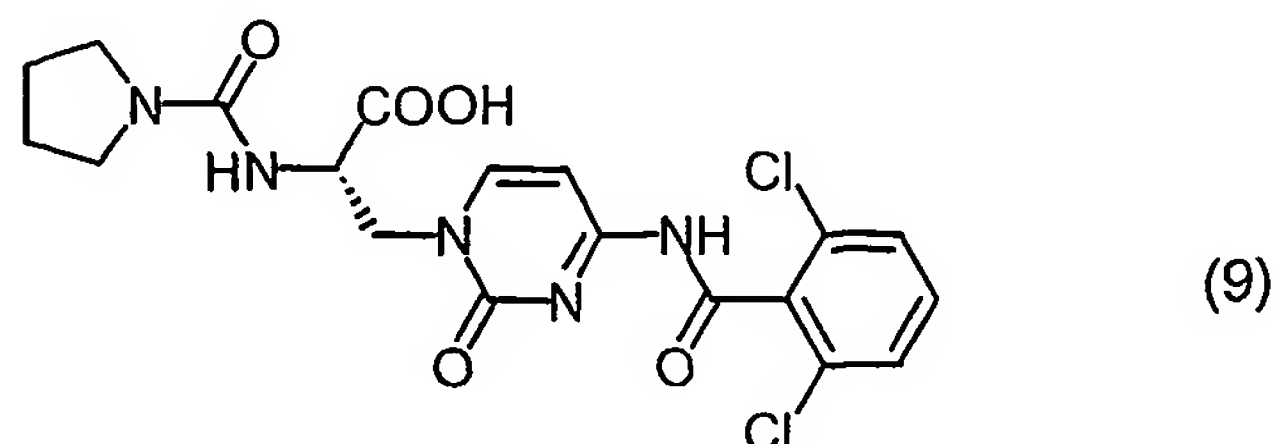
IR (KBr) : 3368, 2938, 2860, 1719, 1668, 1656, 1629, 1599, 1561, 1492, 1433, 1367, 1312, 1303, 1244, 1196, 1158, 1133, 788, 756, 694 cm^{-1}

NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.15–1.70 (8H, m), 1.89–1.96 (2H, m), 3.96 (1H, dd, J

=8.2, 13.0Hz), 4.34(1H, dd, J=4.4, 13.0Hz), 4.49(1H, m), 6.37(1H, s), 6.71(1H, d, J=8.2Hz), 6.98(1H, t, J=7.4Hz), 7.19–7.29(3H, m), 7.44–7.59(5H, m), 7.90(1H, d, J=7.4Hz), 9.34(1H, bs), 11.62(1H, bs)

実施例 9

- 5 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピロリジニルカルボニルアミノ)プロパン酸(9)



- アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル60mgのアセトリトリル 4 ml 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム 51.4mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル41.4mgを氷冷下加えて室温で18時間攪拌した。反応混合物にピロリジン16.3 μ lとトリエチルアミン27 μ lを加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール3mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.3ml加えて室温で20時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム=メタノール=20：1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピロリジニルカルボニルアミノ)プロパン酸14mgを得た（収率23%）。

LR-MS (m/z) : 466 (M^+ -H)

IR (KBr) : 3423, 2925, 1719, 1627, 1561, 1493, 1432, 1365, 1306, 1246 cm^{-1}

NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.80–2.00 (m, 4H), 3.22–3.40 (m, 4H), 4.39 (dd, J=14.0, 8.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=14.0, 4.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=8.8, 4.1 Hz, 1H), 6.96 (br s, 1H), 7.30–7.40 (m, 3H), 7.63 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.

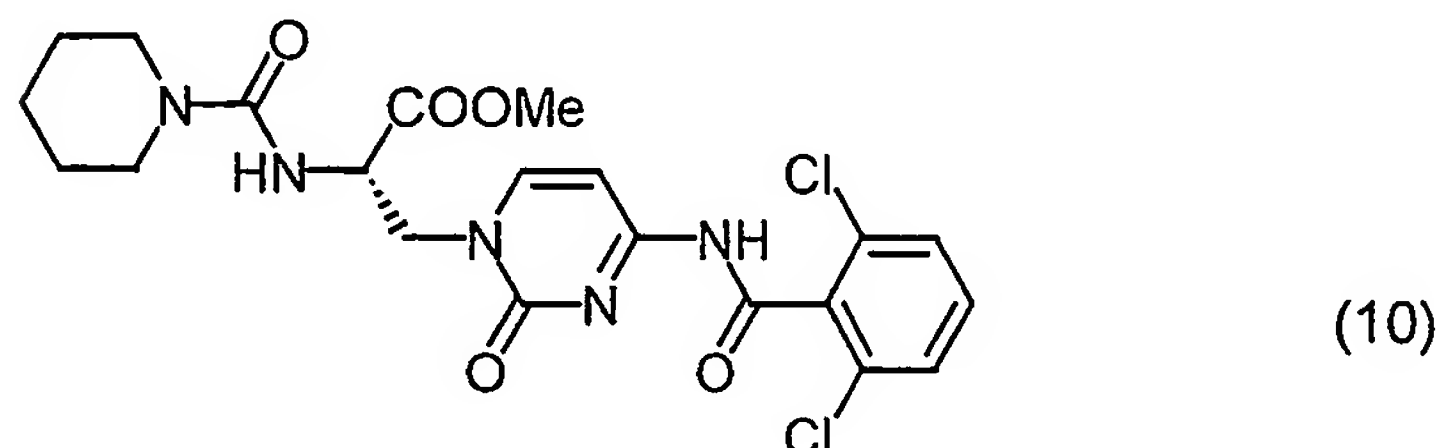
11 (d, $J=7.4$ Hz, 1H).

HR-MS: $C_{19}H_{19}Cl_2N_5O_5$ としての計算値 466.0685 測定値 466.0639

$[\alpha]_D^{20}$: -101.6° ($c=0.70$, MeOH)

実施例 10

- 5 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル(10)



- アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル61mgのアセトリトリル 2 ml とジクロロメタン3mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム 22mg、クロロギ酸 p-
 10 -ニトロフェニルエステル35mgを氷冷下、加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物にピペリジン11 μ lとトリエチルアミン56 μ lを加えて室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ジク
 15 ロロメタン/メタノール=20 : 1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル60mg を得た（収率76%）。

LR-MS (m/z): 495 (M^+)

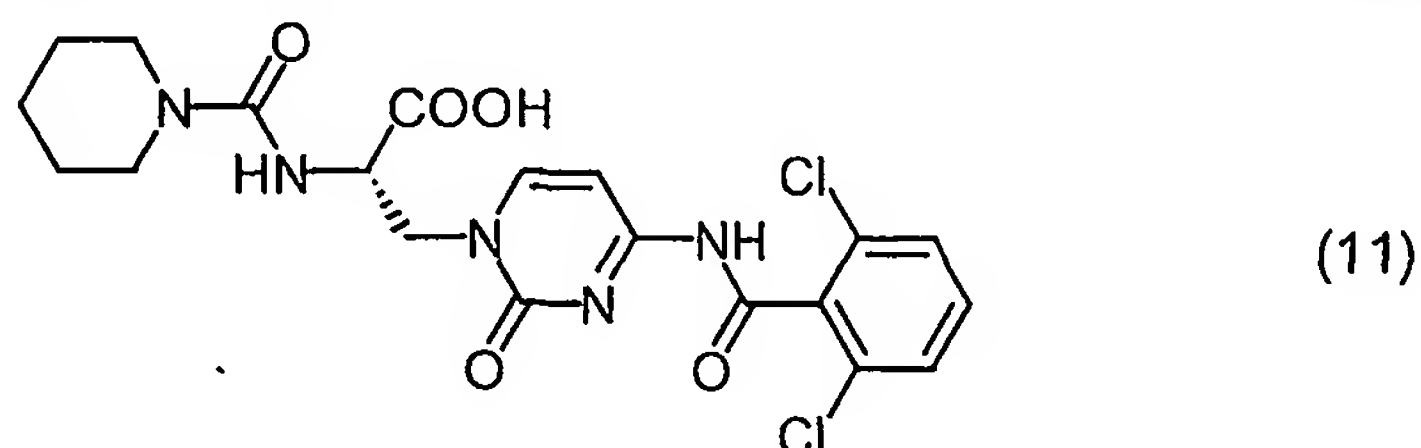
- IR (KBr): 3372, 2937, 2855, 1716, 1658, 1627, 1562, 1494, 1433, 1368, 1305, 1247, 1131,
 20 790 cm^{-1}

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.42-1.66 (6H, m), 3.23-3.38 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.28-4.42 (2H, m), 4.70-4.78 (1H, m), 6.10-6.18 (1H, m), 7.27-7.58 (4H, m), 7.82-7.91 (1H, m), 9.38 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{20}$: -115.5° ($c=0.10$, MeOH)

- 25 実施例 11

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸(11)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル55mgをメタノール2mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5ml加えて室温12時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再沈殿させると、46.4mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率87%)。

LR-MS (m/z) : 481 (M⁺-H)

IR (KBr) : 3402, 2938, 2856, 1715, 1627, 1494, 1431, 1367, 1306, 1250, 1133, 902, 791 cm⁻¹

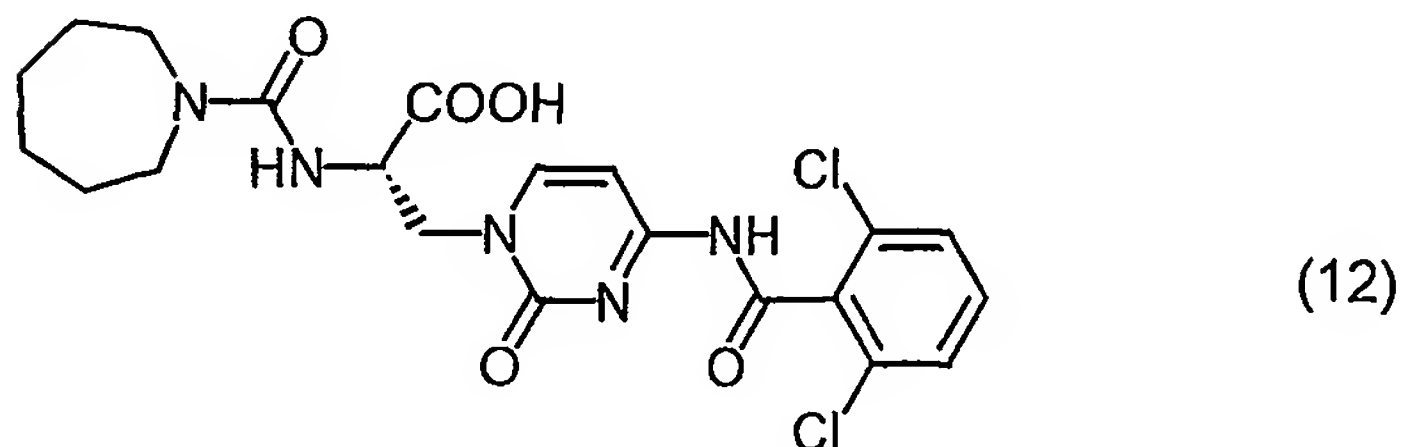
NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.50-1.70 (6H, m), 3.22-3.46 (4H, m), 4.31-4.53 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 7.01-7.42 (5H, m), 7.60-7.71 (1H, m), 8.08 (1H, brs)

HR-MS: C₂₀H₂₀Cl₂N₅O₅ としての計算値 480.0841 測定値 480.0863

[α]_D²⁰: -30.4° (C=0.04, MeOH)

実施例 12

2-(アザパーヒドロエピニルカルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸(12)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)

)-2-オキソヒドロピリミジニル) プロパン酸メチル50mgのアセトリトリル 4 ml
溶液に飽和炭酸水素ナトリウム17.4mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル
32mgを氷冷下、加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物にヘキサメチレンイミ
ン28 μ l とトリエチルアミン100 μ l を加えて室温で15時間攪拌した。反応混合物
5 を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽
出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
リウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール3mlに溶かし、1規定水酸化ナト
リウム水溶液0.3ml加えて室温で20時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて
酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
10 リウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（クロロホル
ム/メタノール=20:1）で精製し、2-(アザパーヒドロエピニルカルボニルアミノ
)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニ
ル) プロパン酸26.2mg を得た（収率39%）。

LR-MS (m/z) : 494 ($M^+ - H$)

15 IR (KBr) : 3346, 2926, 1727, 1703, 1647, 1562, 1529, 1488, 1434, 1371, 1314,
1253 cm^{-1}

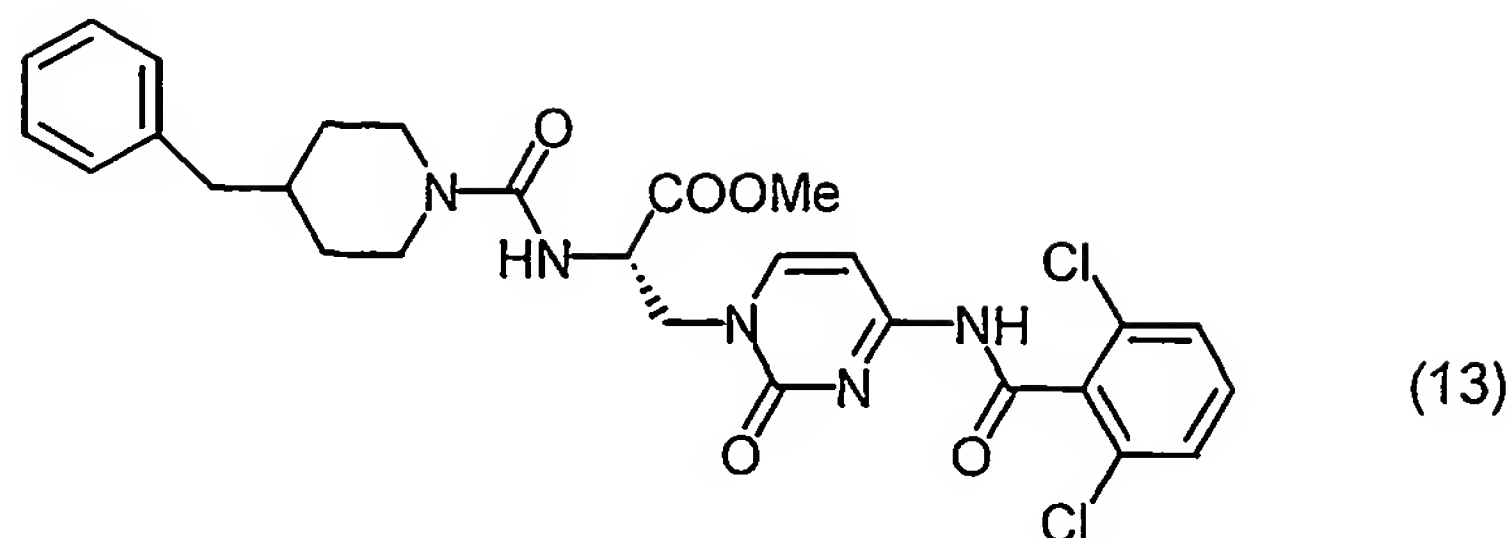
NMR (300MHz, CD_3OD , δ , ppm) : 1.50-1.80 (m, 8H), 3.35-3.45 (m, 4H), 4.13 (dd,
J=13.5, 9.9 Hz, 1H), 4.62-4.80 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 8.03 (d, J=7.
2 Hz).

20 HR-MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ としての計算値 494.0998 測定値 494.1004

$[\alpha]_D^{20}$: -125.0° (c=0.50, MeOH)

実施例 13

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニ
ル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ) プロパン酸メチル(13)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル72.0mgをアセトリトリル 4 ml とジクロロメタン4mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム 29mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル30mgを氷冷下、加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物に4-ベンジルピペリジン30 μ lとトリエチルアミン49 μ lを加えて室温で19時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=20:1) で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル30.5mgを得た (収率37%)。

LR-MS (m/z) : 585 (M⁺)

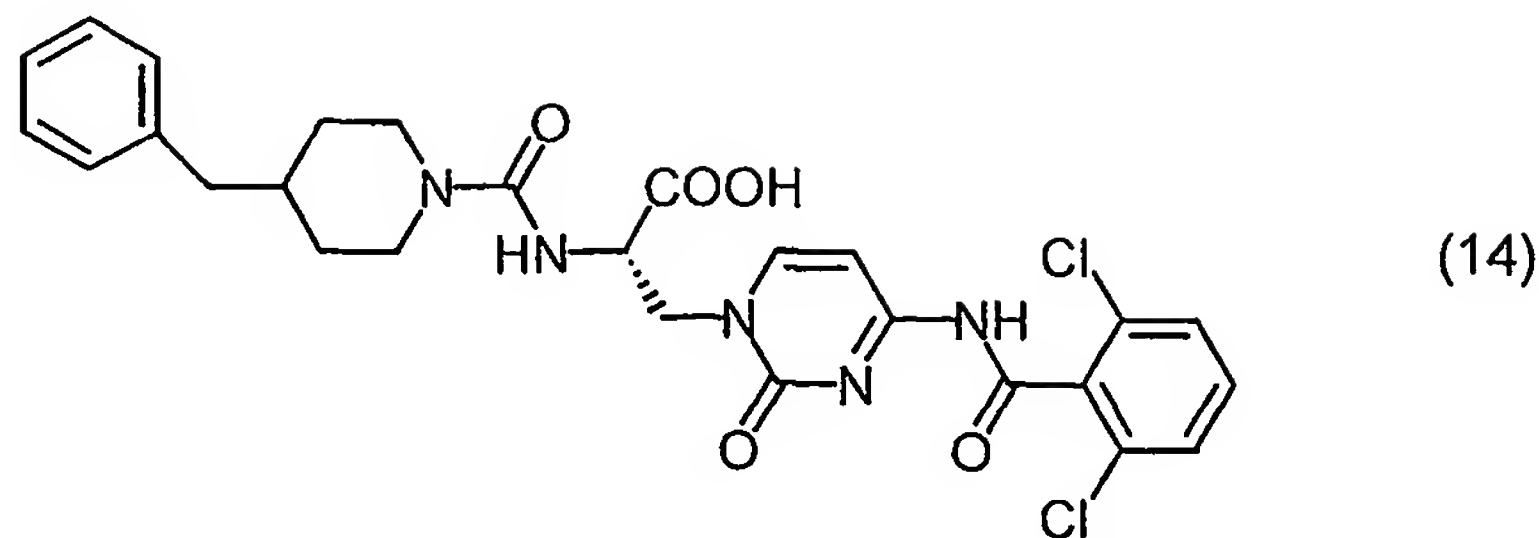
IR (KBr) : 3341, 2924, 2850, 1716, 1658, 1628, 1562, 1493, 1433, 1368, 1304, 1246, 1055, 966, 901, 790, 701 cm⁻¹

NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.07-1.30 (2H, m), 1.02-1.10 (2H, m), 1.60-1.82 (3H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 3.78 (3H, m), 3.83-3.96 (2H, m), 4.31-4.40 (2H, m), 4.65-4.76 (1H, m), 6.05-6.16 (1H, m), 7.04-7.40 (8H, m), 7.51 (1H, brs), 7.78-7.82 (1H, m), 9.07 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{20}$: -117.1° (C=0.08, MeOH)

実施例 14

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(14)



- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル26mgをメタノール2mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.2ml加えて室温で3時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、
- 5 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再沈殿させると、16.6mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率72%)。

LR-MS (m/z) : 570 ($M^+ - H$)

- 10 IR (KBr) : 3407, 2924, 1717, 1628, 1494, 1431, 1367, 1306, 1246, 1196, 1132, 964, 901, 791, 747, 701 cm^{-1}

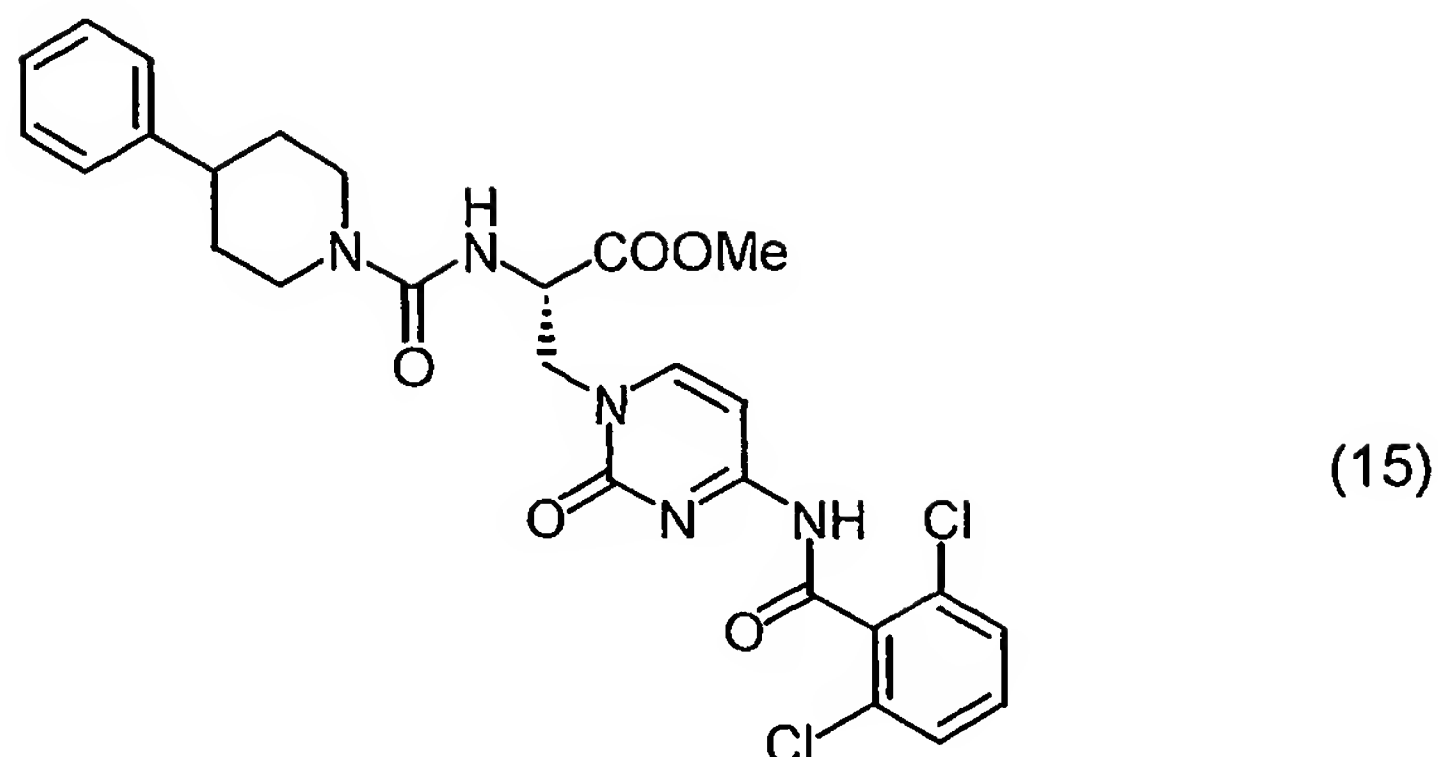
NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.07-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (3H, m), 2.51-2.79 (4H, m), 3.86-3.98 (2H, m), 4.32-4.50 (2H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 7.11-7.40 (10H, m) 7.61 (1H, brs), 7.87 (1H, brs)

- 15 HR-MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ としての計算値 570.1311 測定値 570.1323

$[\alpha]_D^{20}$: -113.5° (C=0.05, MeOH)

実施例 15

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(15)



アルゴン雰囲気下、トリホスゲン7mgのジクロロメタン 1ml 溶液に2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル 24.4 mg とジイソプロピルエチルアミン 0.012 ml のジクロロメタン溶液1mlを滴下した後、室温で10分間攪拌した。反応混合物に4-フェニルピペリジン10.8mgとジイソプロピルエチルアミン 0.013mlのジクロロメタン溶液 1 mlを加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、10%クエン酸水溶液 6mlを加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30:1) で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル22.1 mg を得た (収率61%)。

LR-MS (m/z) : 571 (M⁺)

IR (KBr) : 2937, 2850, 1741, 1716, 1657, 1626, 1561, 1493, 1432, 1369, 1305, 1243, 1131, 1011, 985, 902, 797 cm⁻¹

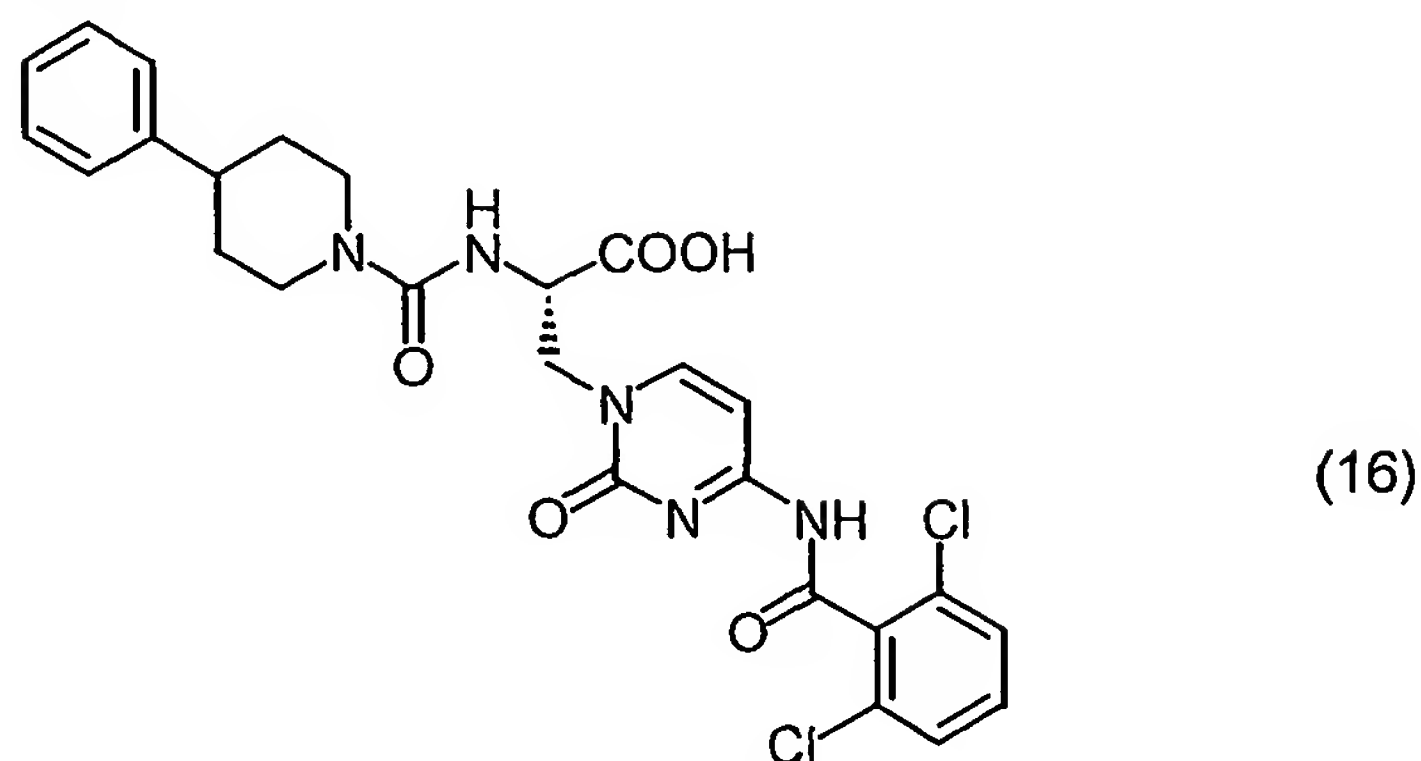
NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.52-1.76 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.81-2.96 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.01-4.12 (2H, m), 4.36-4.42 (2H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 6.21-6.25 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.26-7.39 (5H, m), 7.56 (1H, brs), 7.81-7.87 (1H, m), 8.88 (1H, brs)

[α]_D²⁰ : +11.7° (c=0.02, MeOH)

実施例 16

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)

ル)-2-((4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(16)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル32.7 mg をメタノール 1.2 ml に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.3ml を加えて室温で一晩撹拌した。反応溶液に0.1規定塩酸 4 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルから再沈殿させると、18.5 mg の3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率58%)。

10 LR-MS (m/z) : 558 (M+H⁺)

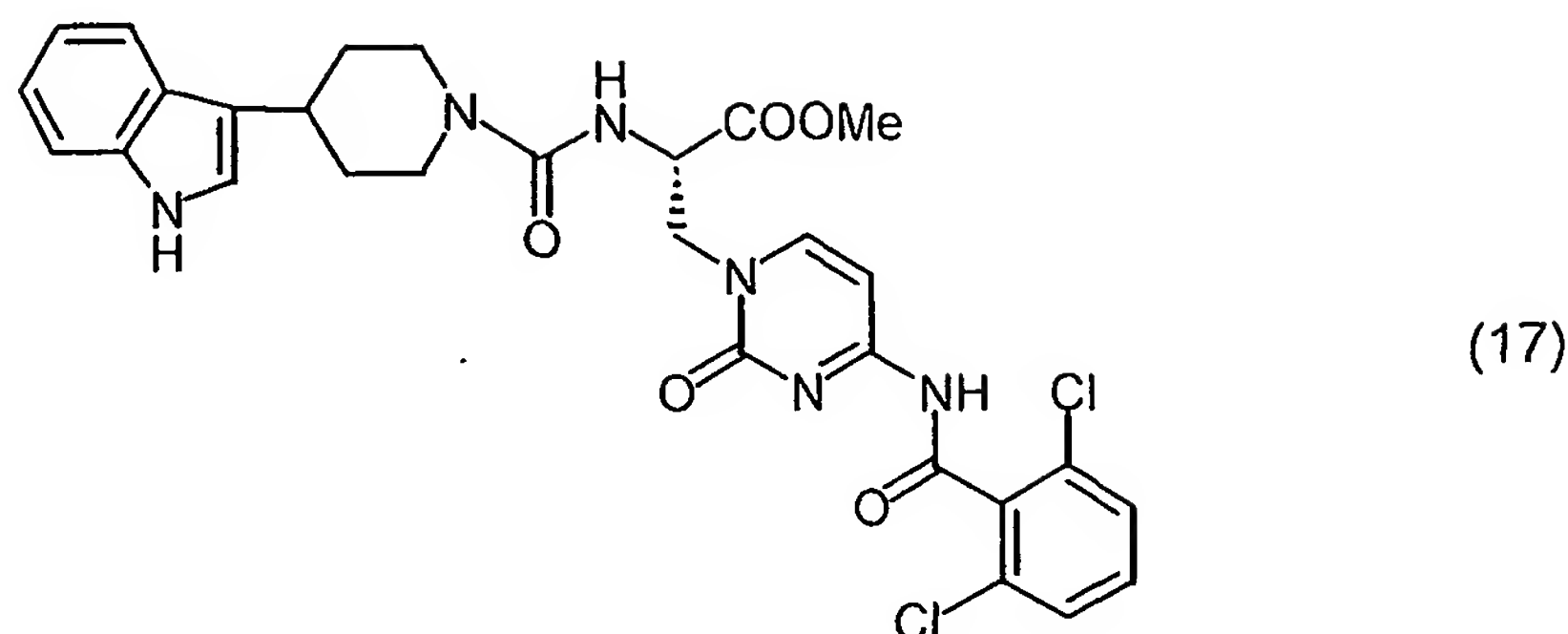
IR (KBr) : 3402, 2934, 2852, 1723, 1651, 1634, 1562, 1491, 1431, 1368, 1305, 1241, 1192, 1131, 984, 901, 792cm⁻¹

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.54-1.70 (2H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 2.68-2.70 (1H, m), 2.84-3.00 (2H, m), 4.05-4.17 (3H, m), 4.64-4.42 (2H, m), 4.72-4.82 (3H, m), 7.12-7.32 (5H, m), 7.41-7.60 (4H, m), 7.98-8.02 (1H, m)

HR-MS: C₂₆H₂₆Cl₂N₅O₅ としての計算値: 558.1311 測定値: 558.1271

実施例 17

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-インドール-3-イルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(17)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル51.8 mg のアセトリトリル 2 ml-ジクロロメタン3ml 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム 18 mg 、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル29 mg を氷冷下、加えて室温で7時間攪拌した。反応混合物に3-(4-ピペリジル)インドール32 mgとトリエチルアミン 0.46 ml のアセトニトリル溶液 4 ml を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、1規定 塩酸、 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=30：1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-インドール-3-イルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル72mg を得た（収率91%）。

LR-MS (m/z) : 610 (M⁺)

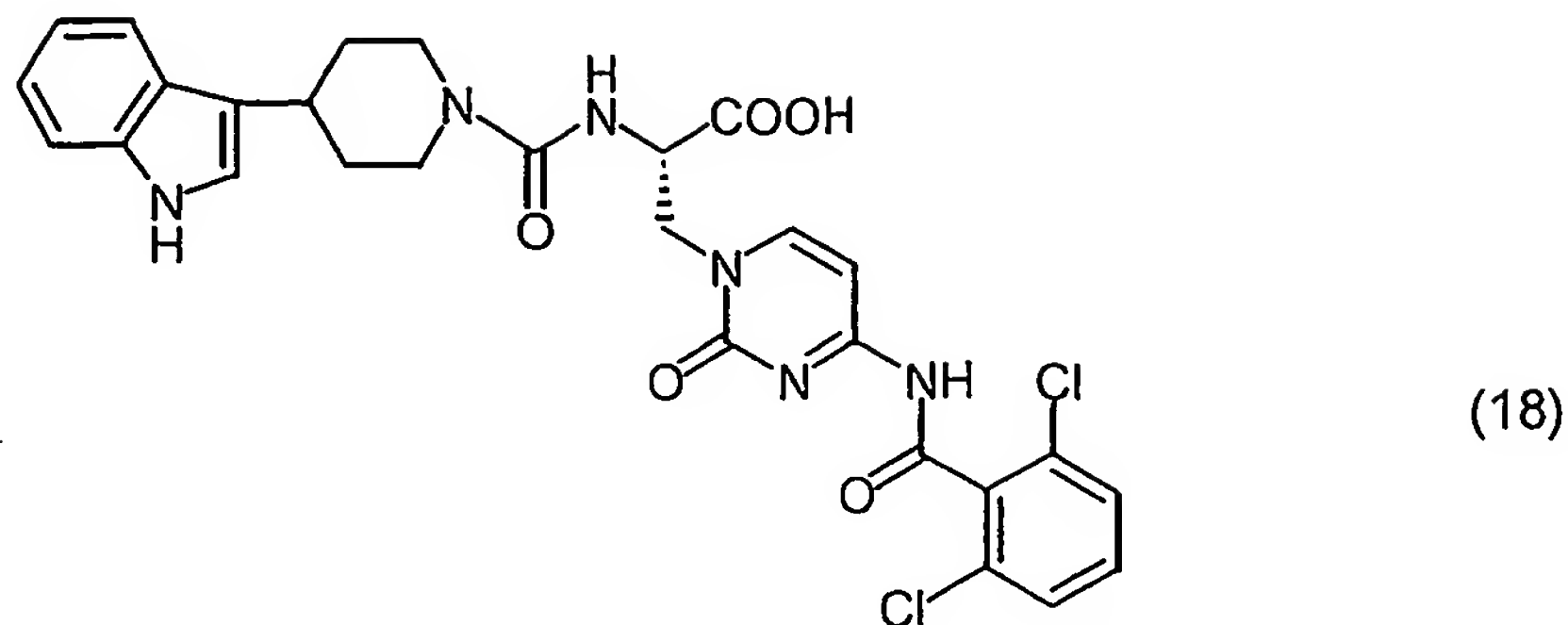
IR (KBr) : 3299, 2932, 2851, 1716, 1658, 1562, 1491, 1432, 1368, 1305, 1244, 1130, 1103, 1003, 983, 901, 788, 743 cm⁻¹

NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.33-1.60 (2H, m), 1.79-2.02 (2H, m), 2.77-2.99 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.81-4.04 (2H, m), 4.24-4.39 (2H, m), 4.79-4.90 (1H, m), 6.05-6.18 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.05-7.39 (6H, m), 7.42-7.63 (2H, m), 7.84-7.96 (1H, m), 8.60 (1H, br s), 9.82 (1H, br s)

[α]_D²⁰ : -160.2° (C=0.13, MeOH)

実施例 18

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-インドール-3-イルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(18)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-インドール-3-イルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル5
2 mg をメタノール 2ml に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5 mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸と水を加えて酢酸エチルで抽出し
た。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテルから再沈殿させると、14.5 mg の3-(4-
(2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-
(4-インドール-3-イルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率82%)。

10 LR-MS (m/z): 595 ($M^+ - H$)

IR (KBr): 3405, 2934, 2853, 1717, 1627, 1563, 1492, 1431, 1366, 1305, 1245, 1195, 1131, 1103, 984, 901, 787, 744 cm^{-1}

NMR (300MHz, CD_3OD δ ppm): 1.57-1.74 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.81-3.10 (3H, m), 4.02-4.16 (2H, m), 4.32-4.53 (2H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.05-7.21 (2H, m), 7.32-7.50 (4H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 7.82-7.90 (1H, m)

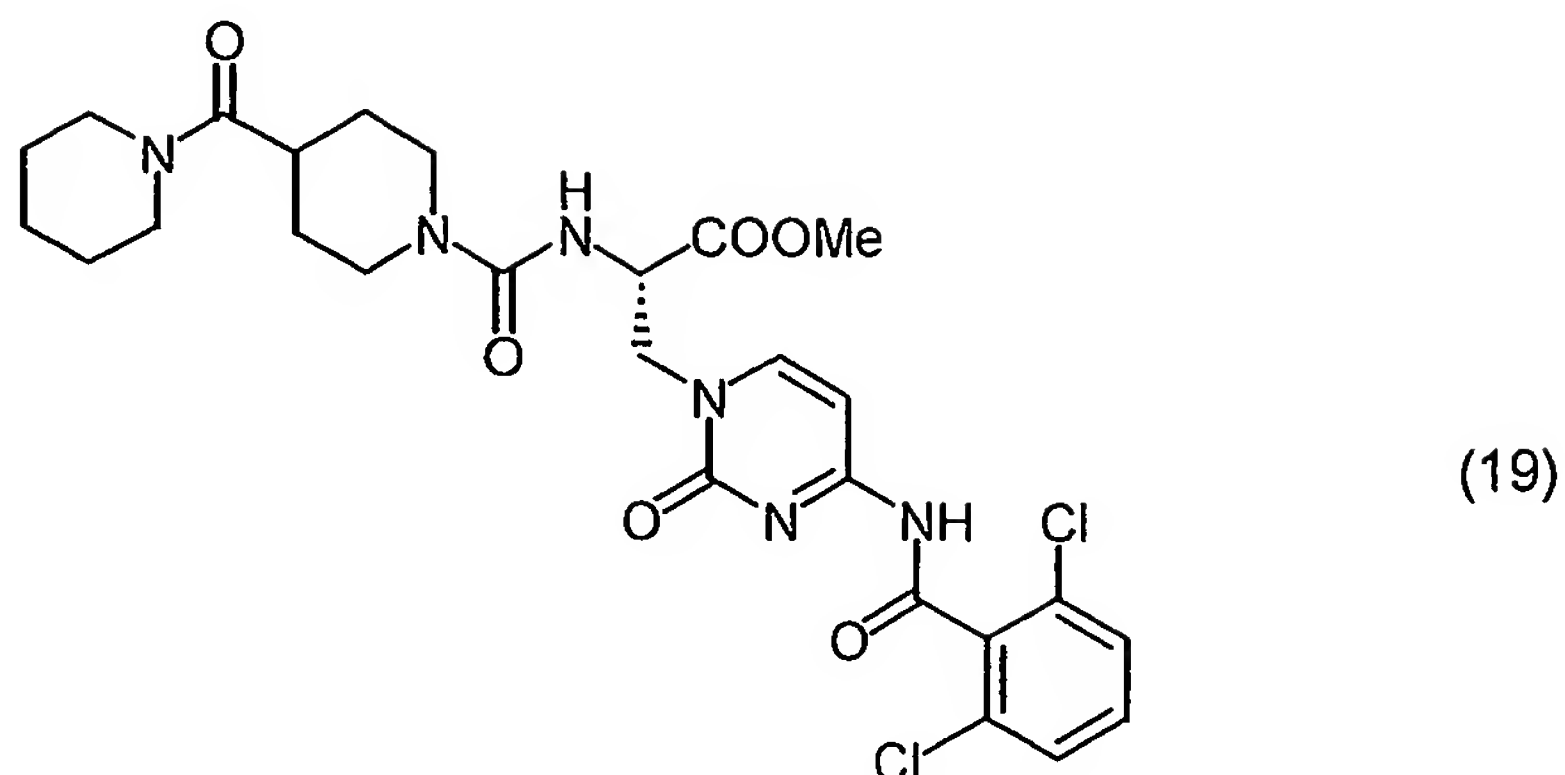
15 HR-MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$ としての計算値 595.1263 測定値 595.1249

$[\alpha]_D^{20}$: -56.5° ($C=0.04$, MeOH)

実施例 19

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(19)

20



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル 60mg のアセトリトリル 4ml 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム 19.7 mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 37.7mg を氷冷下、加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物に4-ピペリジルピペリジルケトン 42.9mgとトリエチルアミン 0.11ml のアセトニトリル溶液 4ml を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=30:1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 71.0 mg を得た（収率75%）。

LR-MS (m/z) : 606 (M⁺)

IR (KBr) : 3005, 2941, 2856, 1741, 1718, 1659, 1626, 1493, 1433, 1369, 1305, 1216cm⁻¹

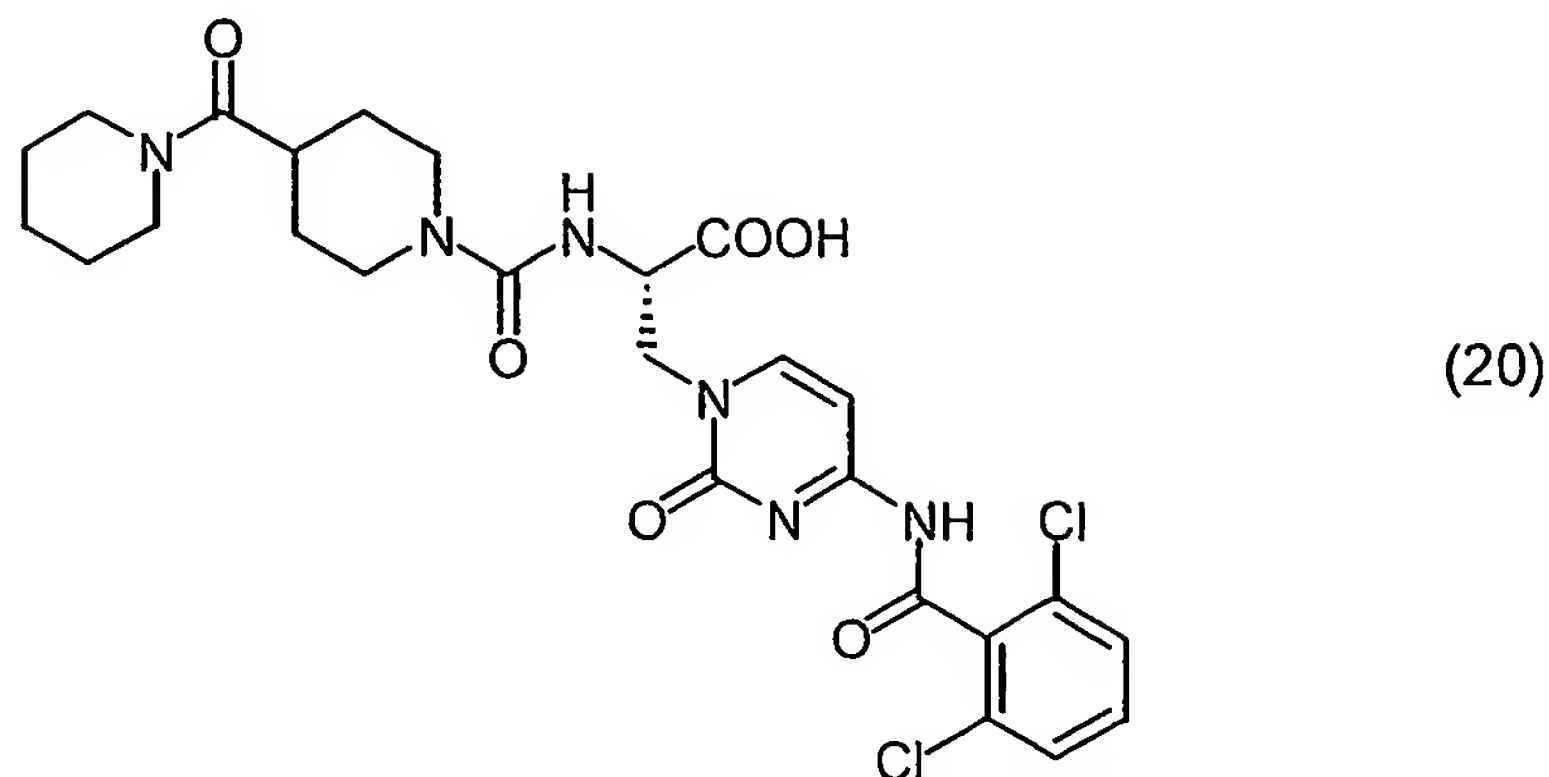
NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.45-1.92 (10H, m), 2.60-2.75 (1H, m), 2.77-2.94 (2H, m), 3.38-3.51 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.90-4.06 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J=13.8, 4.8), 4.45 (1H, dd, J=13.8, 6.7), 4.72-4.79 (1H, m), 6.13 (1H, brs), 7.29-7.55 (4H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 8.80 (1H, brs)

[α]_D²⁰ : -120.5° (c=0.10, MeOH)

20 実施例 20

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン

酸(20)



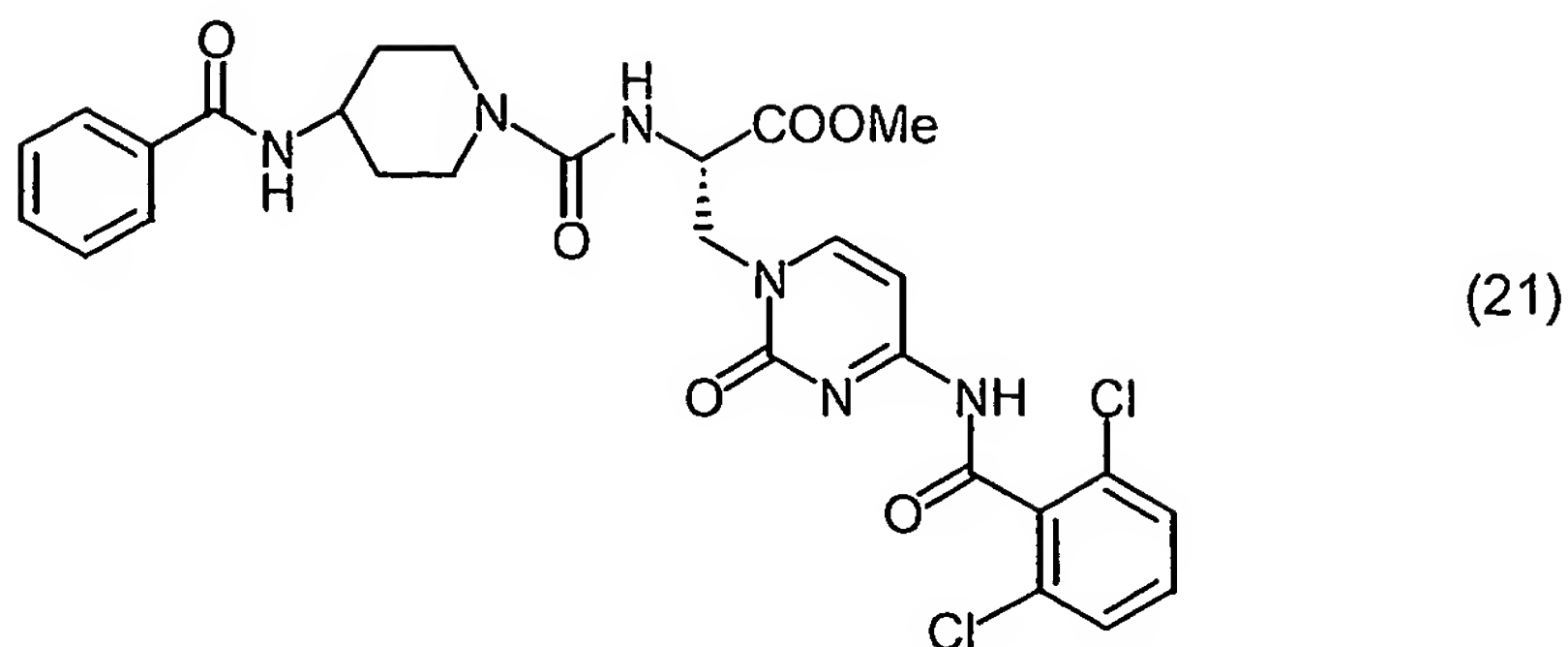
3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル66.5mg をメタノール 1.5ml およびテトラヒドロフラン 1.5ml に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 1.5mlを加えて室温で一晩撹拌した。反応溶液に1規定塩酸 2ml および水 6 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテルから再沈殿させると、58.8 mg の3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率90%)。

LR-MS (m/z) : 591 (M⁺-H)IR (KBr) : 3418, 2935, 2857, 1722, 1631, 1491, 1433, 1366, 1304, 1245, 790cm⁻¹

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.48-1.74 (10H, m), 2.83-2.97 (3H, m), 3.50-3.59 (4H, m), 3.92-4.05 (2H, m), 4.10 (1H, dd, J=13.2, 9.0), 4.64 (1H, dd, J=13.2, 4.4), 4.71 (1H, dd, J=9.0, 4.4), 7.41-7.56 (4H, m), 7.95-7.78 (1H, m)

HR-MS: C₂₆H₂₉Cl₂N₆O₆ としての計算値 測定値 591.1525[α]_D²⁰: -138.0° (c=0.10, MeOH)実施例 2 1

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(フェニルカルボニルアミノ)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(21)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル53.5 mg のアセトリトリル 2 ml-ジクロロメタン3ml 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム 18 mg 、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 30 mg を氷冷下、加えて室温で4.5時間攪拌した。反応混合物にフェニル-N-(4-ピペリジル)カルボキサミド35 mgとトリエチルアミン 0.35 ml のアセトニトリル溶液 2 ml を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=30：1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(フェニルカルボニルアミノ)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル68mg を得た（収率79%）。

LR-MS (m/z) : 614 (M⁺)

IR (KBr) : 3369, 2952, 1739, 1635, 1562, 1531, 1492, 1432, 1367, 1330, 1302, 1243, 1196, 1167, 1133, 1075, 972, 790cm⁻¹

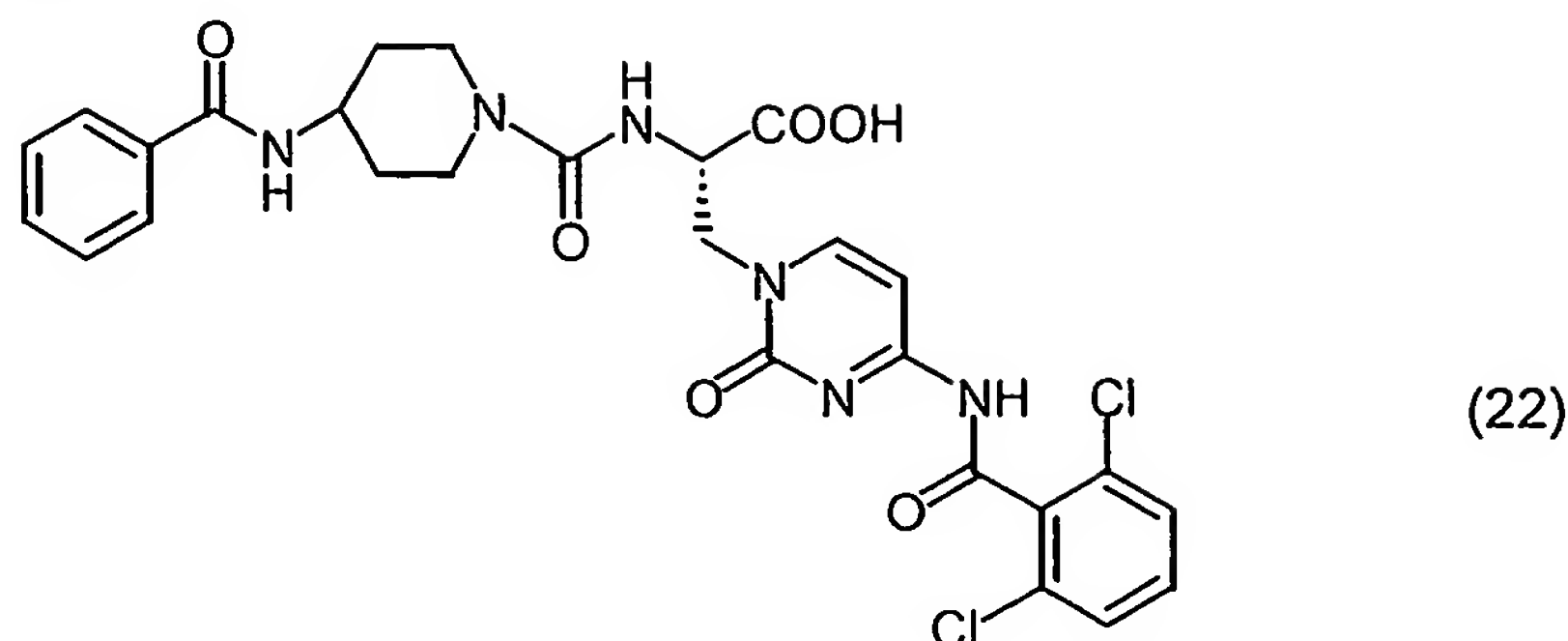
NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.32-1.56 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.85-3.02 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.93-4.04 (2H, m), 4.05-4.22 (1H, m), 4.28-4.51 (2H, m), 4.64-4.73 (1H, m), 6.49 (1H, brs), 7.27-7.48 (4H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.76-7.85 (2H, m)

[α]_D²⁰: -137.1° (C=0.07, MeOH)

実施例 22

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(フェニルカルボニルアミノ)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン

酸(22)



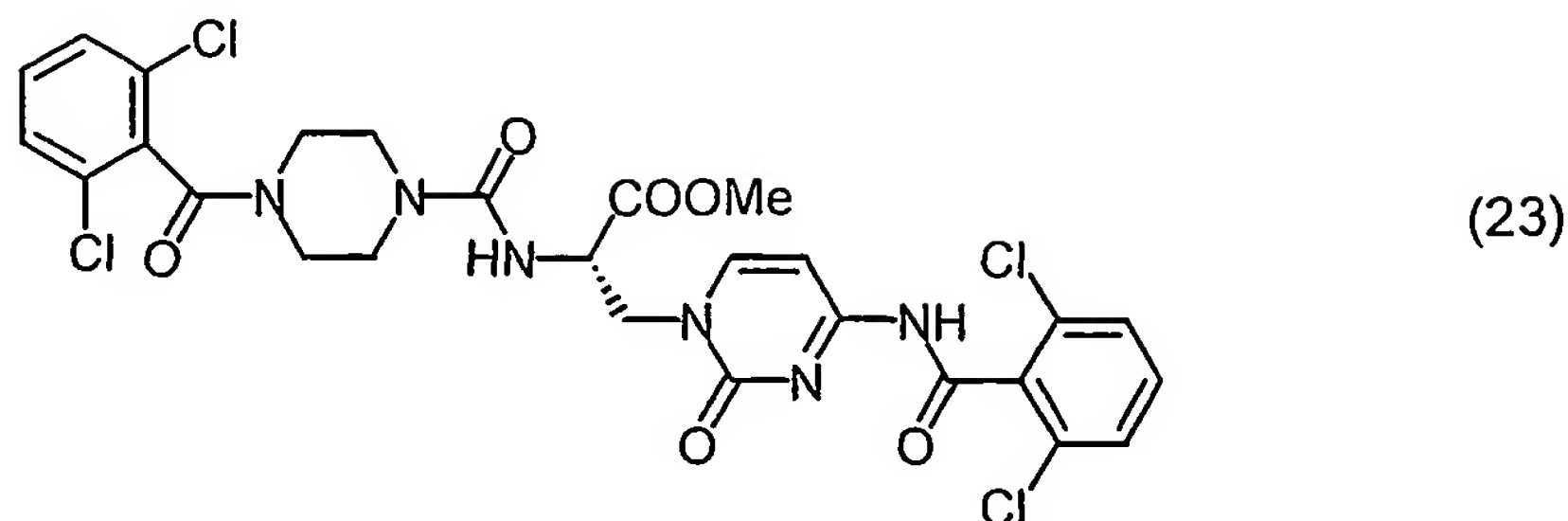
3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(フェニルカルボニルアミノ)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル62 mg をメタノール 2ml に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5 mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸と水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテルから再沈殿させると、53.3 mg の3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(フェニルカルボニルアミノ)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率89%)。

LR-MS (m/z) : 599 ($M^+ - H$)IR (KBr) : 3374, 2948, 1717, 1636, 1563, 1532, 1492, 1431, 1367, 1331, 1304, 1244, 1196, 1167, 1134, 1075, 972, 901, 791 cm^{-1}

NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.30–1.54 (2H, m), 1.91–2.05 (2H, m), 2.80–3.02 (2H, m), 3.86–4.08 (2H, m), 4.10–4.22 (1H, m), 4.28–4.52 (2H, m), 4.64–4.76 (1H, m), 7.27–7.48 (6H, m), 7.54–7.61 (1H, m), 7.76–7.90 (2H, m)

HR-MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ としての計算値 599.1213 測定値 599.1214 $[\alpha]_D^{20}$: -108.0° (C=0.04, MeOH)実施例 23

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニル)ピペラジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(23)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル48mgをアセトリトリル 2 ml とジクロロメタン3mlに溶解し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム 16mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル26mgを加えて室温で4時間攪拌した。反応混合物に2,6-ジクロロフェニルカルボニルピペラジン30mgとトリエチルアミン42 μ lを加えて室温で38時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=30:1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニル)ピペラジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル40.9mgを得た（収率51%）。

LR-MS (m/z): 668 (M^+)

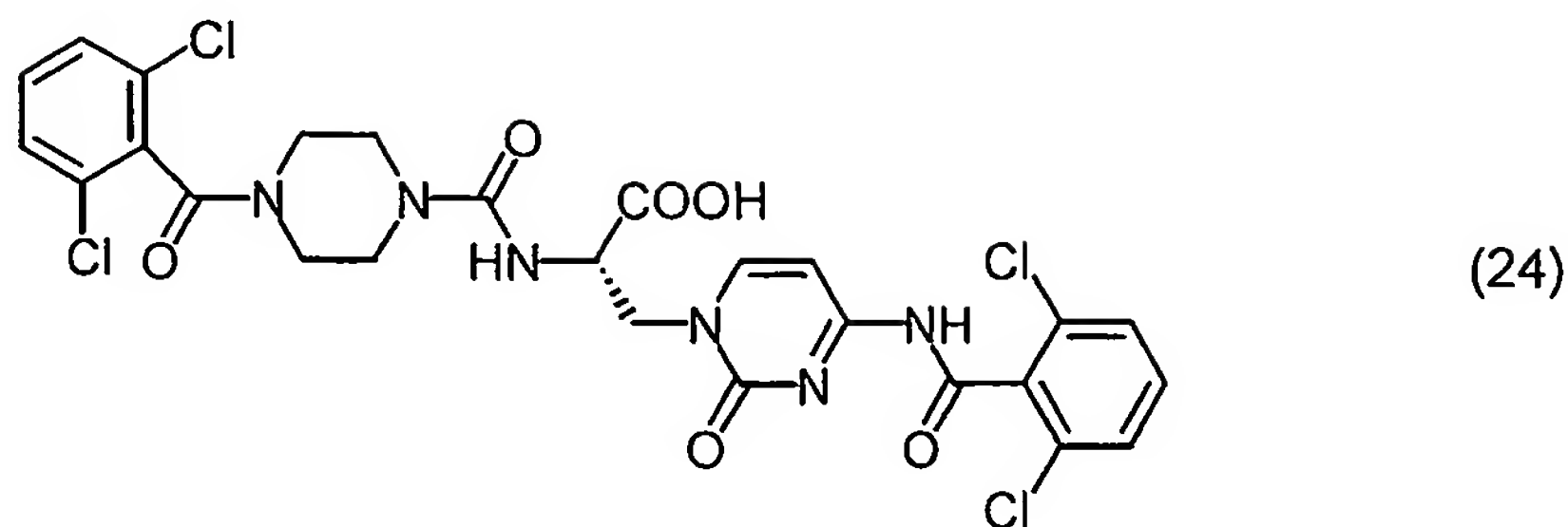
IR (KBr): 3404, 3081, 2953, 1716, 1649, 1562, 1492, 1431, 1367, 1303, 1256, 1132, 1005, 795 cm^{-1}

NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.18-3.23 (2H, m), 3.41-3.53 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.76-3.82 (2H, m), 4.21-4.44 (2H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 6.70-6.79 (1H, m), 7.22-7.41 (6H, m), 7.57 (1H, brs), 7.80-7.84 (1H, m), 9.16 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{20}$: -118.6° (C=0.11, MeOH)

実施例 24

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニル)ピペラジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸(24)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-ベンジルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル35mgをメタノール2mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.25ml加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再沈殿させると、26mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニル)ピペラジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた (収率79%)。

10 LR-MS (m/z) : 653 ($M^+ - H$)

IR (KBr) : 3389, 3081, 2925, 1718, 1636, 1564, 1492, 1430, 1366, 1257, 1196, 1132, 1003, 901, 795 cm^{-1}

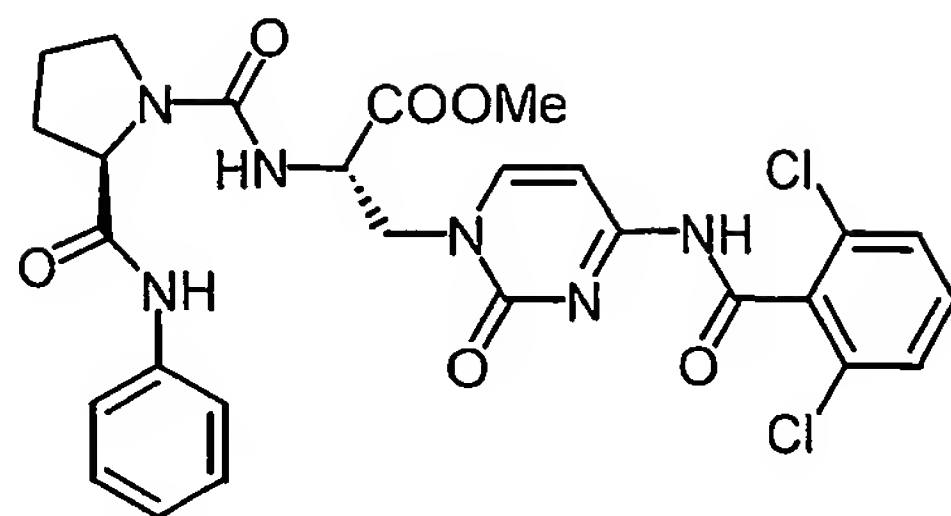
15 NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 3.22-3.28 (2H, m), 3.42-3.58 (4H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 4.25-4.37 (1H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 4.60-4.64 (1H, m), 7.28-7.40 (8H, m), 7.60 (1H, brs), 7.82 (1H, brs)

HR-MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{O}_6$ としての計算値 653.0277 測定値 653.0273

$[\alpha]_D^{20}$: -99.0° (C=0.05, MeOH)

実施例 25

20 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (25)



(25)

アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル59mgをアセトリトリル 2 ml とジクロロメタン3mlに溶解し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム 21mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル34mgを加えて室温で4時間攪拌した。反応混合物にN-フェニルピロリジン-2-イルカルボキサミド34mgとトリエチルアミン53 μ l を加えて室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、1規定 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=20 : 1) で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル63.8mgを得た (収率62%)。

LR-MS (m/z) : 600 (M^+)

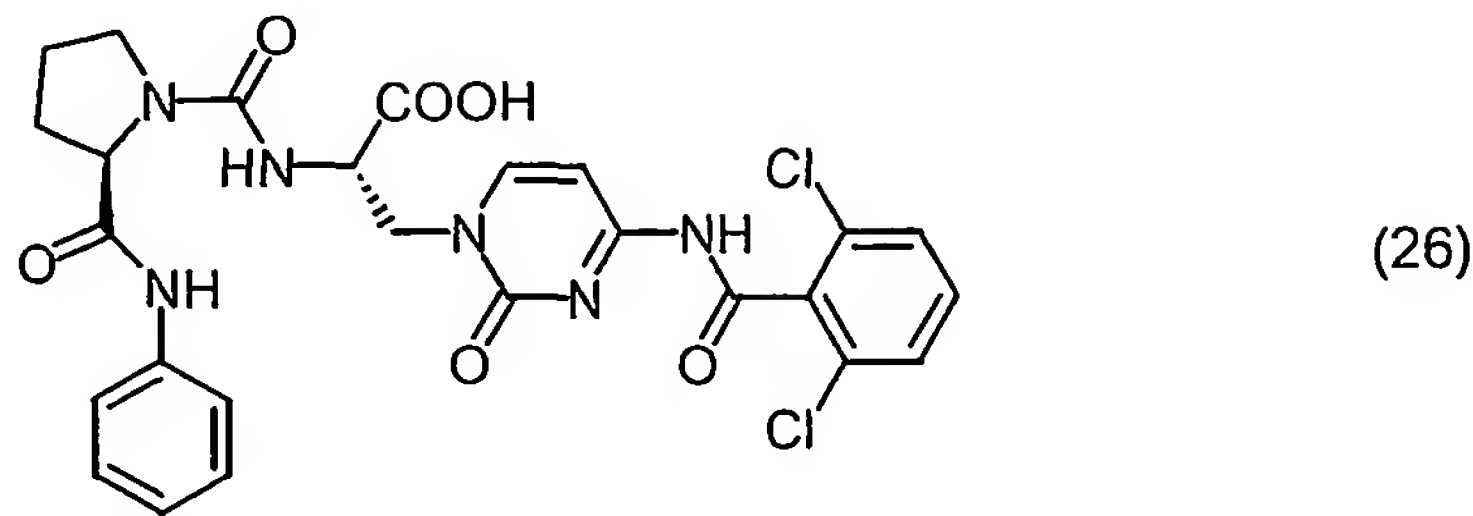
IR (KBr) : 3395, 2958, 1652, 1559, 1495, 1433, 1367, 1307, 1248, 1194, 902, 792, 759 cm^{-1}

NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.78-2.18 (3H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 3.23-3.36 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.25-4.43 (2H, m), 4.57-4.76 (2H, m), 6.42-6.50 (1H, m), 7.01-7.06 (1H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.41-7.58 (2H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 8.99 (1H, brs), 9.42 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{20}$: -91.4° (C=0.08, MeOH)

実施例 26

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (26)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル59mgをメタノール2mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5ml加えて室温で3.5時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。

5 有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再沈殿させると、49.6mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2-(フェニルカルボニル)ピロリジニル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率84%)。

10 LR-MS (m/z) : 585 (M⁺-H)

IR (KBr) : 3395, 2958, 1652, 1559, 1495, 1433, 1367, 1307, 1248, 1194, 902, 792, 759cm⁻¹

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.60-2.42 (4H, m), 3.21-3.35 (1H, m), 3.40-3.58 (1H, m), 4.21-4.38 (1H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.62-4.74 (1H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.22-7.65 (8H, m), 7.87 (1H, brs), 9.20 (1H, brs)

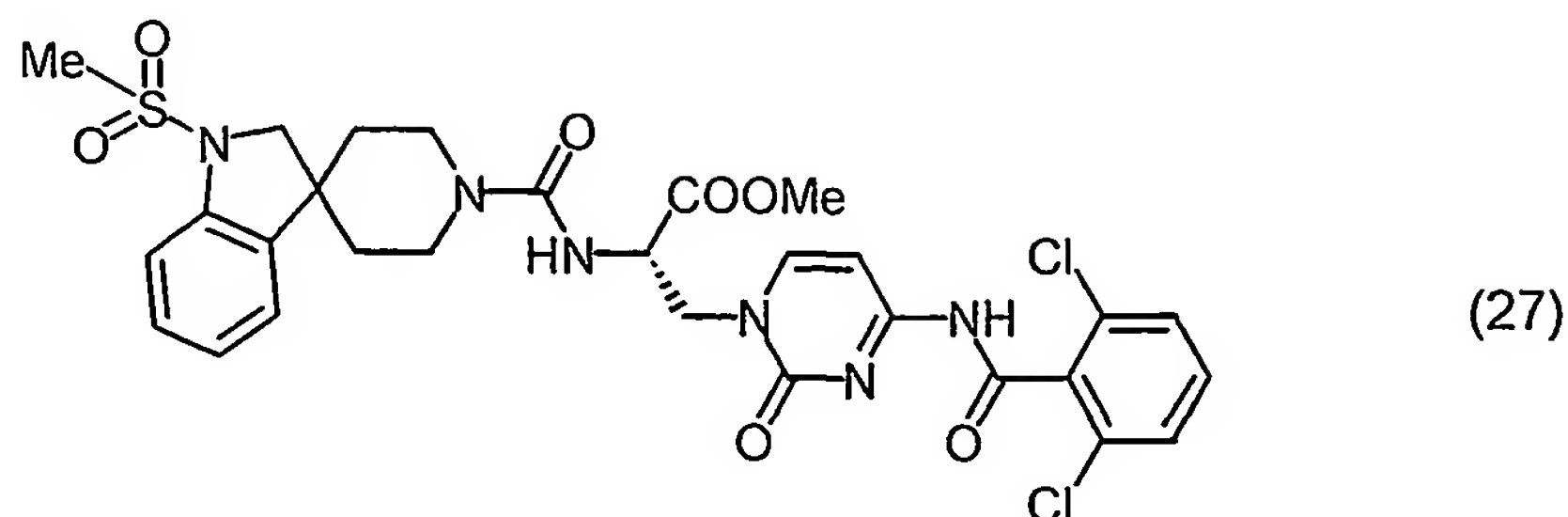
15 HR-MS: C₂₆H₂₃Cl₂N₆O₆ としての計算値 585.1056 測定値 585.1034

[α]_D²⁰: -68.2° (C=0.04, MeOH)

実施例 27

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(27)

20



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル60mgをアセトリトリル 2 ml
 とジクロロメタン4mlに溶解し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム 22mg、クロ
 ロギ酸 p-ニトロフェニルエステル36mgを加えて室温で4時間攪拌した。反応混合
 5 物に1-(メチルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]51mgとトリエチ
 ルアミン56μlを加えて室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和
 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、
 1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し
 た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=30:1）で
 10 精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリ
 ミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-
 イル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル65mgを得た（収率60%）。

LR-MS (m/z): 676 (M⁺)

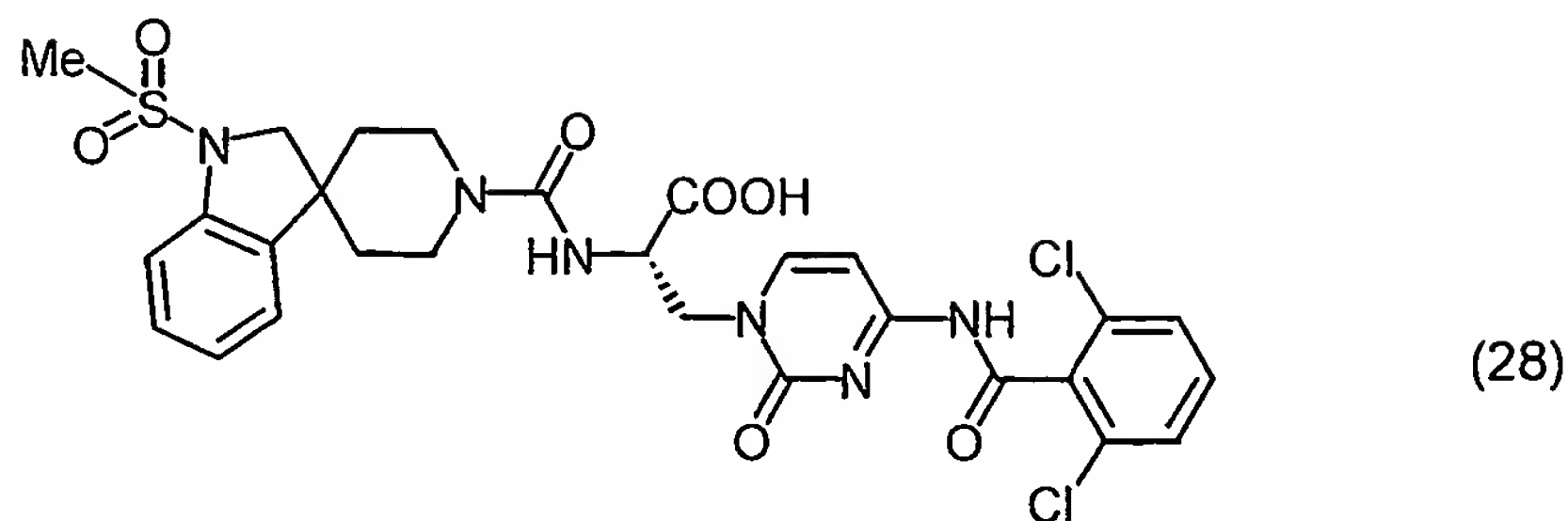
15 IR (KBr): 3410, 2930, 1738, 1716, 1657, 1562, 1492, 1433, 1345, 1304, 1247, 1159, 1049,
 984, 775cm⁻¹

NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): 1.64-1.87 (4H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.78 (3H,
 s), 3.84 (2H, s), 3.90-4.02 (2H, m), 4.28-4.46 (2H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 6.47-6.56 (
 1H, m), 7.02-7.43 (7H, m), 7.57 (1H, brs), 7.83-7.92 (1H, m), 9.15 (1H, brs)

[α]_D²⁰: -120.7° (C=0.14, MeOH)

20 実施例 28

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸(28)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル58mgをメタノール3mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5ml加えて室温で3.5時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸

5 を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/n-ヘキサンから再沈殿させると、48.4mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率85%)。

10 LR-MS (m/z) : 661 ($M^+ - H$)

IR (KBr) : 3413, 2931, 1716, 1629, 1564, 1493, 1431, 1343, 1248, 1158, 1050, 961, 901, 777 cm^{-1}

NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.63-1.98 (4H, m), 2.93-3.10 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.94-4.18 (2H, m), 4.32-4.68 (3H, m), 7.01-7.50 (9H, m), 7.65 (1H, brs), 8.16 (1H, brs)

15

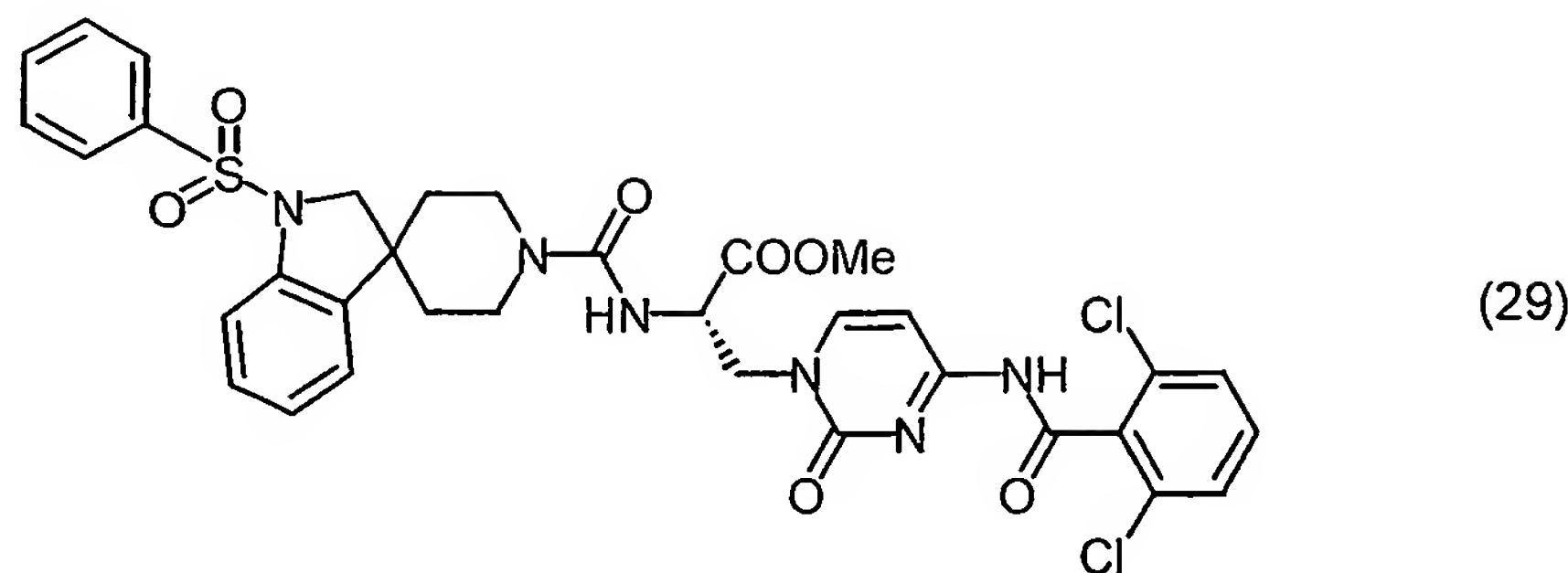
HR-MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ としての計算値 661.1039 測定値 661.1069

$[\alpha]_D^{20}$: -136.4° (C=0.04, MeOH)

実施例 29

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(29)

20



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル51.5mgをアセトリトリル 2 ml とジクロロメタン3mlに溶解し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム18mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル28mgを加えて室温で6.5時間攪拌した。反応混合物に1-(フェニルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]53mgとトリエチルアミン46 μ lを加えて室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=50:1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル83.9mgを得た（収率87%）。

LR-MS (m/z) : 738 (M^+)

IR (KBr) : 3291, 3069, 2949, 1715, 1657, 1561, 1491, 1433, 1363, 1308, 1244, 1169, 1048, 986, 926, 790, 757, 739 cm^{-1}

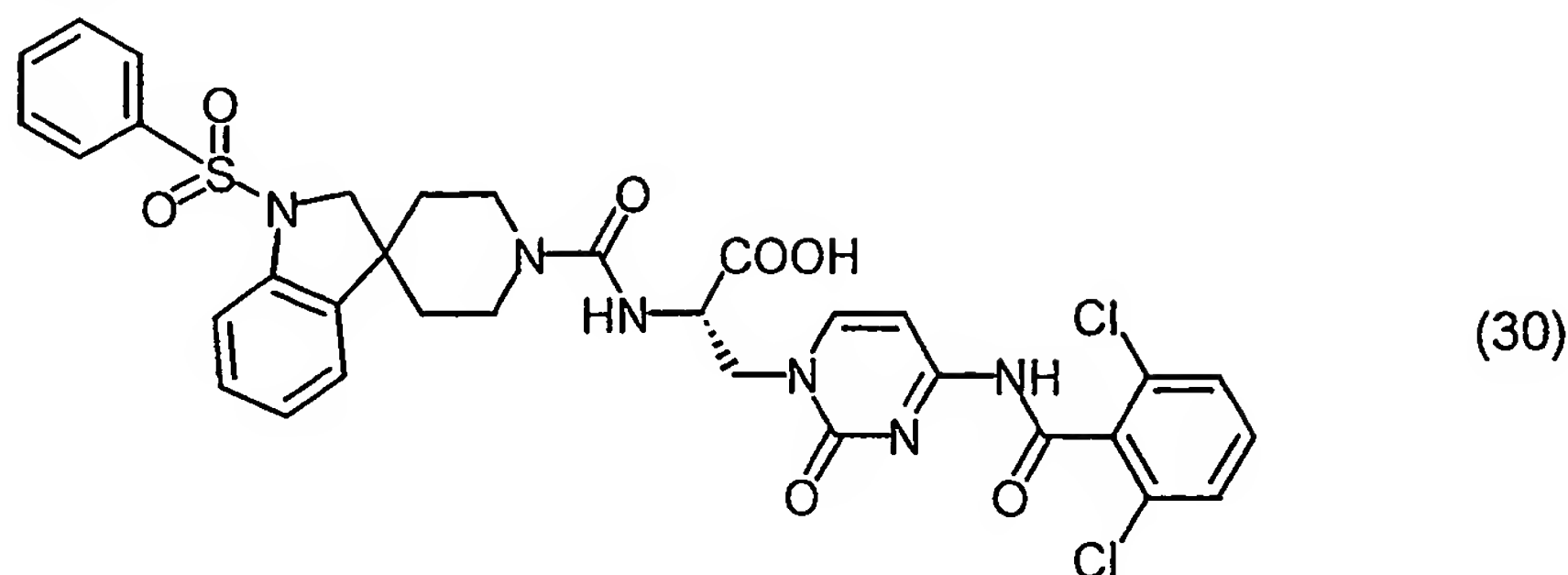
NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.15-1.24 (2H, m), 1.52-1.67 (2H, m), 2.71-2.84 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.79 (2H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 4.26-4.42 (2H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 6.38-6.41 (1H, m), 6.98-7.06 (2H, m), 7.20-7.60 (8H, m), 7.65 (1H, brs), 7.77-7.83 (1H, m), 9.04 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{20}$: -130.0° (C=0.11, MeOH)

実施例 30

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル

)カルボニルアミノ)プロパン酸(30)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(メチルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル76mgをメタノール1mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5ml加えて室温で30時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテルから再沈殿させると、62.5mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((1-(フェニルスルホニル)スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-10-イル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率86%)。

LR-MS (m/z) : 723 ($M^+ - H$)

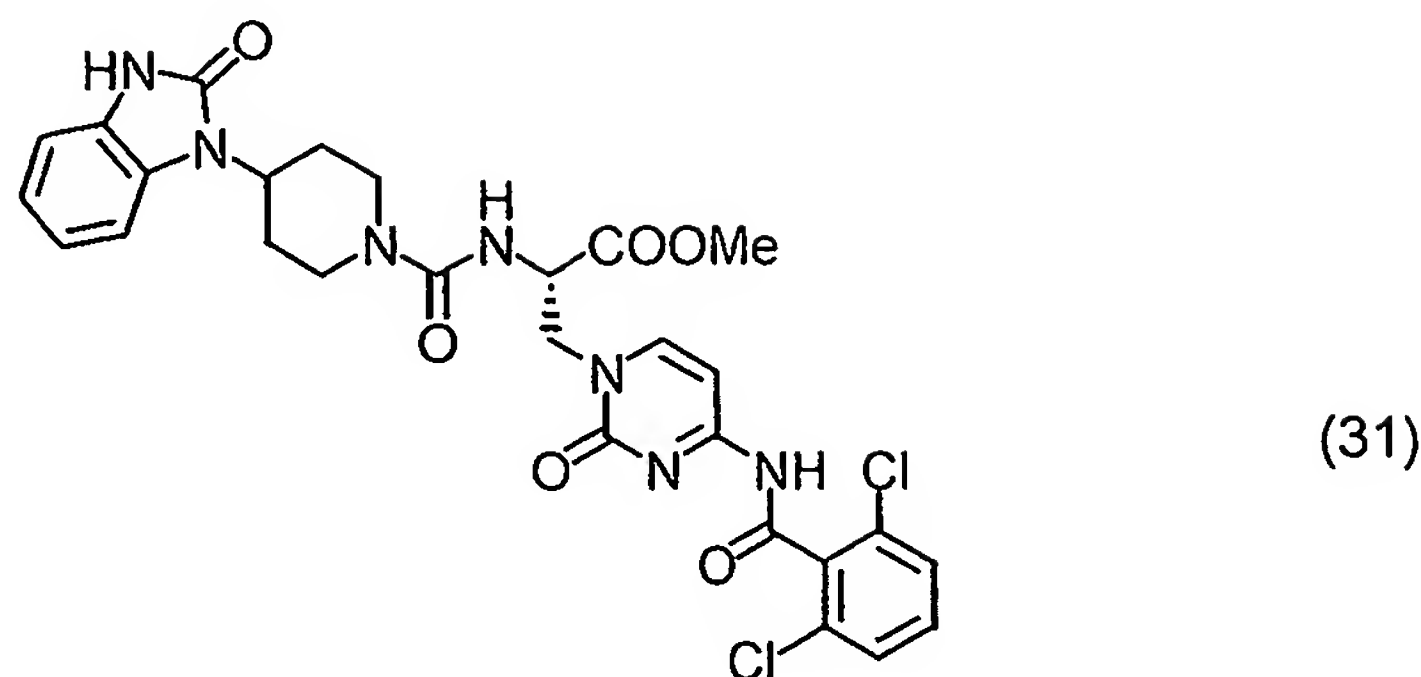
IR (KBr) : 3409, 2937, 1717, 1629, 1563, 1492, 1432, 1361, 1307, 1253, 1167, 1092, 984, 927, 791, 758 cm^{-1}

NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.17-1.31 (2H, m), 1.52-1.70 (2H, m), 2.71-2.90 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 4.24-4.52 (2H, m), 4.63-4.82 (1H, m), 6.65-7.08 (2H, m), 7.20-7.70 (11H, m), 7.75-7.88 (2H, m), 7.99 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{20}$: -54.2° (C=0.05, MeOH)

実施例 3 1

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(31)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル 156 mg のアセトリトリル 10 ml およびジクロロメタン 10 ml 溶液に炭酸水素ナトリウム 52.4 mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 92.2 mg を氷冷下、加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物に4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジン 176 mg とトリエチルアミン 0.35 ml のジクロロメタン溶液 12 ml を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製し、メタノール／エーテルから再沈殿させると、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 128 mg を得た（収率50%）。

LR-MS (m/z) : 627 (M⁺)

IR (KBr) : 3057, 2953, 2847, 1686, 1628, 1487, 1433, 1369, 1308, 1266, 1246, 1196, 1133, 1013, 897, 797, 736cm⁻¹

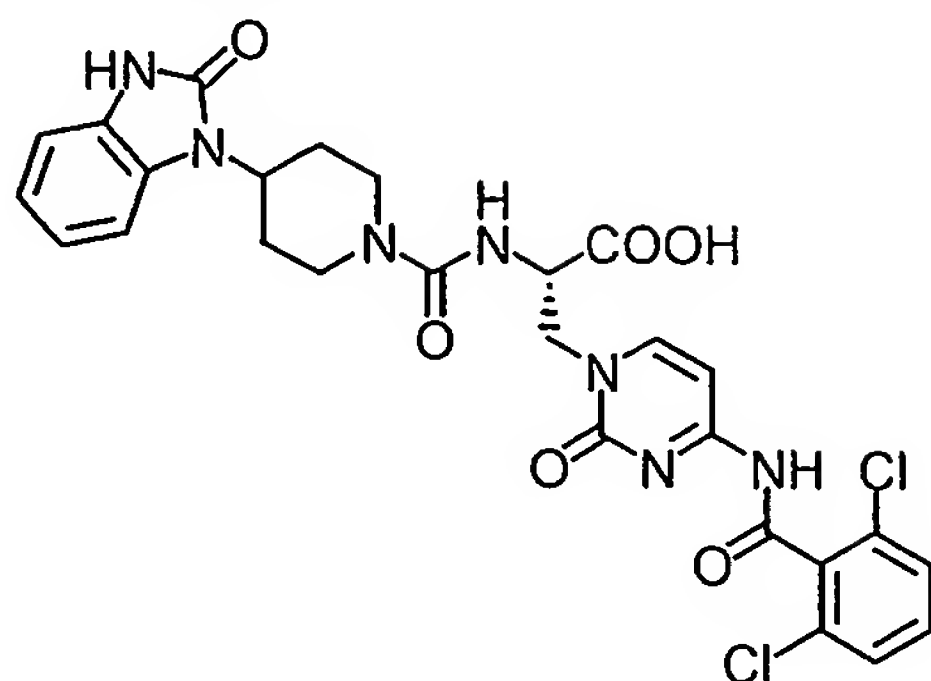
NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.74-1.84 (2H, m), 2.31-2.48 (2H, m), 2.93-3.08 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.11-4.23 (3H, m), 4.42-4.57 (1H, m), 4.61-4.74 (2H, m), 7.03-7.12 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m)

[α]_D²⁰ : -144.6° (c=0.03, MeOH)

実施例 3 2

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロ

パン酸(32)



(32)

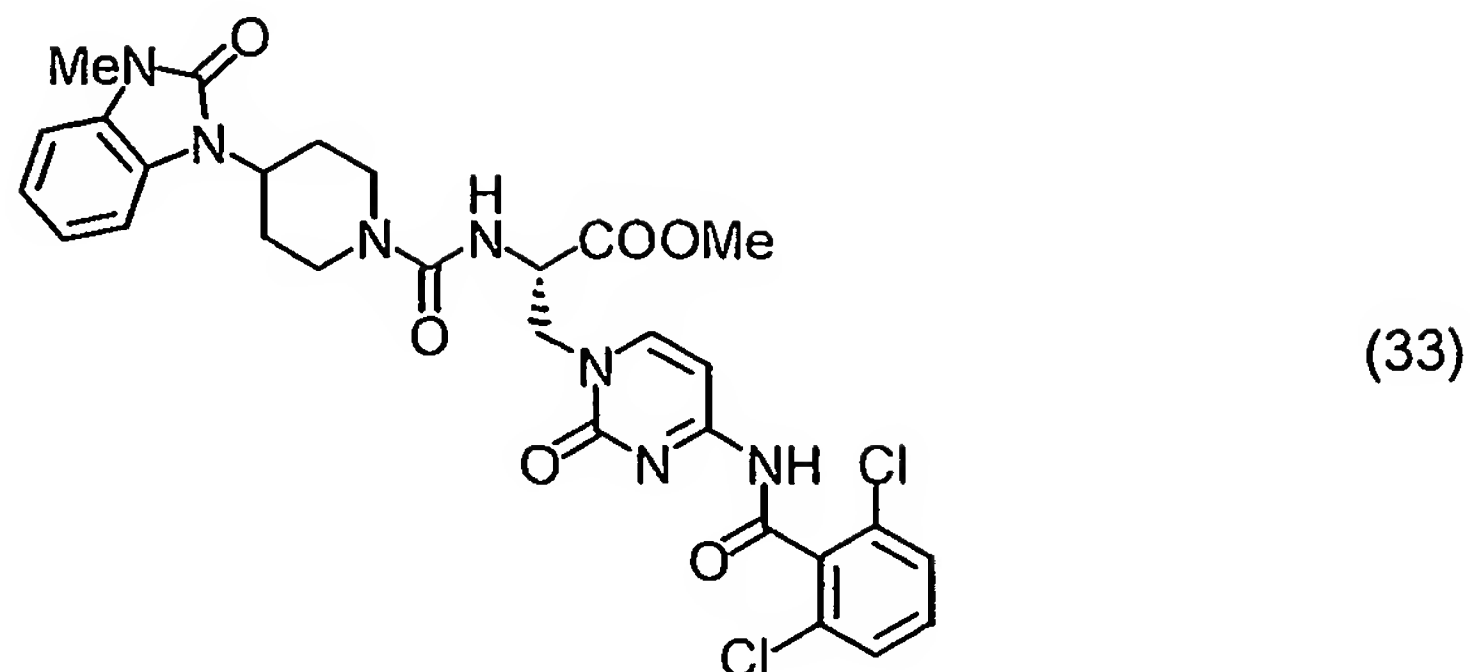
3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニ
ル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロ
パン酸メチル112.6 mg をメタノール 3.0 mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム
5 水溶液 1mlを加えて室温で5時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸 1.2 ml および
水 8 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテル
から再沈殿させると、103.4 mg の3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルア
ミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-オキソ-3-アザインドリニル)ピ
10 ペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた。(収率94%)。

LR-MS (m/z) : 612 (M⁺-H)IR (KBr) : 3398, 2931, 2862, 1691, 1659, 1487, 1430, 1367, 1303, 1245, 1193, 1011, 899,
792, 756cm⁻¹

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.72-1.84 (2H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 2.93-3.07 (2H, m),
15 4.11-4.22 (3H, m), 4.42-4.57 (1H, m), 4.65-4.76 (2H, m), 7.00-7.12 (3H, m), 7.24-7.3
0 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m)

HR-MS: C₂₇H₂₄Cl₂N₇O₆ としての計算値: 612.1165 測定値: 612.1146[α]_D²⁰: -135.1° (c=0.07, MeOH)実施例 33

20 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニ
ル)-2-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルア
ミノ)プロパン酸メチル(33)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル55mgをアセトリトリル 2 ml とジクロロメタン3mlに溶解し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム18.5mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル30.2mgを加えて室温で4時間攪拌した。反応混合物に1-メチル-3-(4-ピペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン39.3mgとトリエチルアミン49 μ lを加えて室温で14時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=30 : 1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル65mgを得た（収率68%）。

LR-MS (m/z) : 641 (M⁺)

IR (KBr) : 3423, 3071, 2952, 1660, 1562, 1495, 1434, 1368, 1305, 1247, 1197, 1132, 1053, 986, 903, 791, 753, 743, 700cm⁻¹

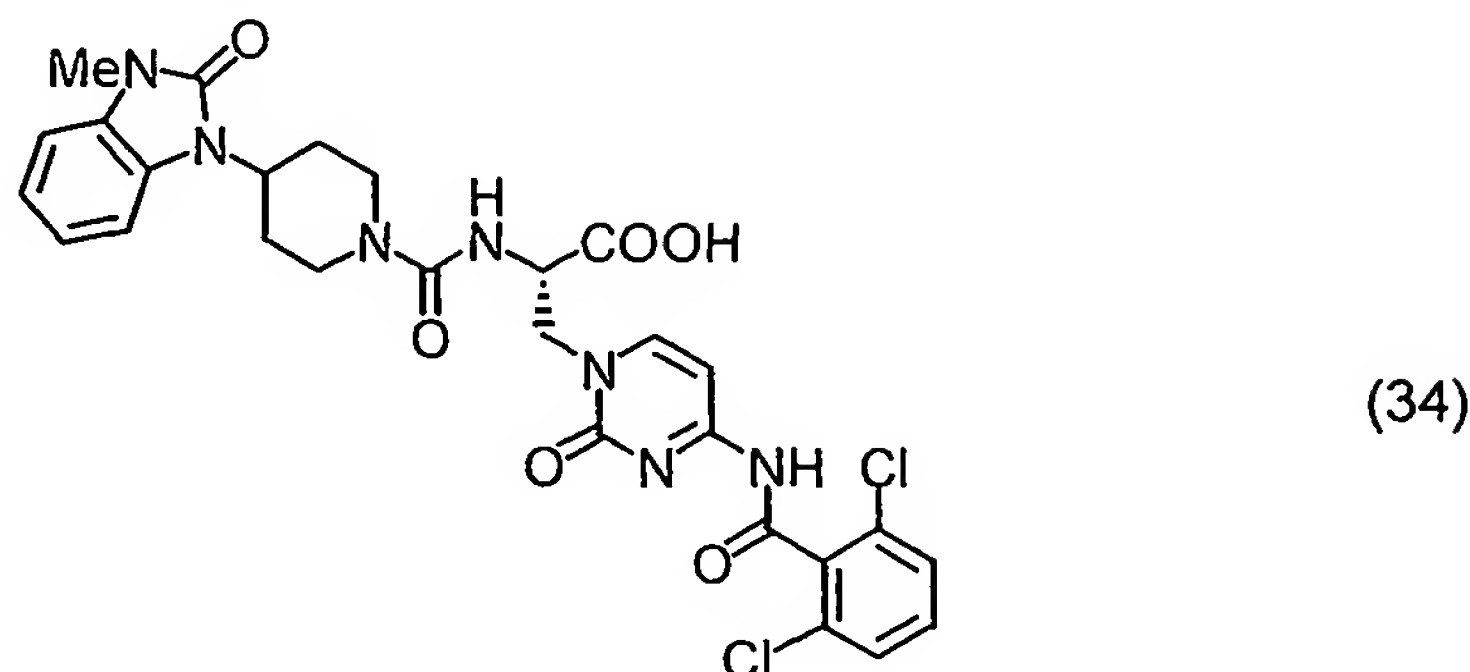
NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.72-1.84 (2H, m), 2.26-2.48 (2H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.76 (3H, m), 4.06-4.20 (2H, m), 4.31-4.49 (3H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 6.40-6.55 (1H, m), 6.93-7.20 (5H, m), 7.22-7.40 (4H, m), 7.58 (1H, brs), 7.81-7.88 (1H, m), 9.56 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{20}$: -139.4° (C=0.11, MeOH)

実施例 34

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルア

ミノ)プロパン酸(34)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル59mgをメタノール2mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5ml加えて室温で4時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテルから再沈殿させると、47.3mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(3-メチル-2-オキソ-3-アザインドリニル)ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率84%)。

LR-MS (m/z) : 627 (M⁺)

IR (KBr) : 3406, 2937, 1655, 1563, 1494, 1434, 1397, 1367, 1306, 1247, 1196, 1163, 1132, 1052, 986, 900, 791, 753 cm⁻¹

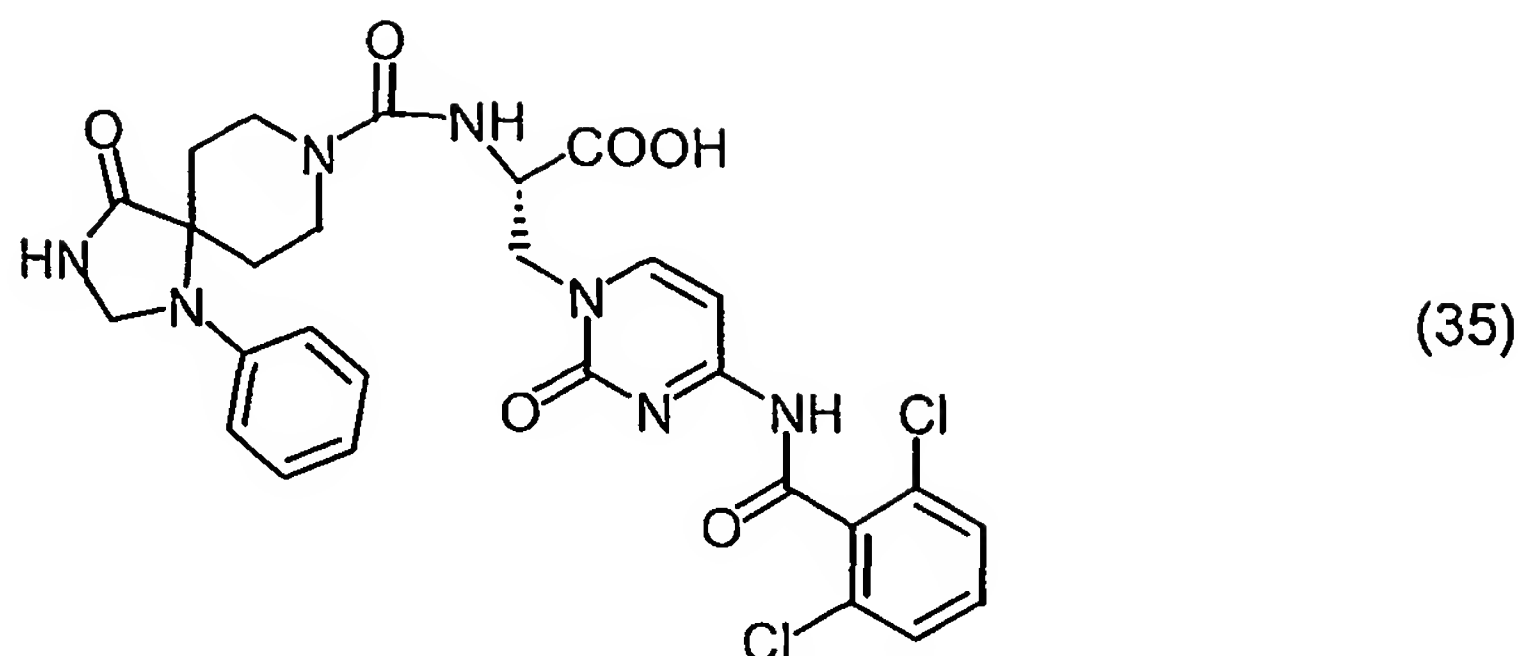
NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.75-1.96 (2H, m), 2.22-2.48 (2H, m), 2.83-3.05 (2H, m), 3.40 (3H, s), 4.03-4.22 (2H, m), 4.32-4.58 (3H, m), 4.70-4.84 (1H, m), 6.94-7.40 (9H, m), 7.65 (1H, brs), 8.04 (1H, brs)

HR-MS: C₂₈H₂₈Cl₂N₇O₆ としての計算値 628.1478 測定値 628.1437

[α]_D²⁰: -118.3° (C=0.05, MeOH)

実施例 35

2-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デク-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸(35)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル (40mg, 0.104mmol) を THF 0.5ml に溶解し、2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デカン-8-カルボニルクロリド (61.0mg, 0.208mmol) と トリエチルアミン (29 μ l, 0.208mmol) を加えて室温で12時間撹拌した。反応混合物に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール4ml に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5ml を加えて室温で12時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマト (酢酸エチル/メタノール=15/1) で精製して、2-((2,4,8-トリアザ-1-オキソ-4-フェニルスピロ[4.5]デカン-8-イル)カルボニルアミノ)-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸 (30.4mg) を得た (収率54%)。

LR-MS (m/z): 628 ($M^+ + H$)

IR (KBr): 3423, 2923, 1709, 1627, 1494, 1432, 1367, 1305, 1252 cm^{-1}

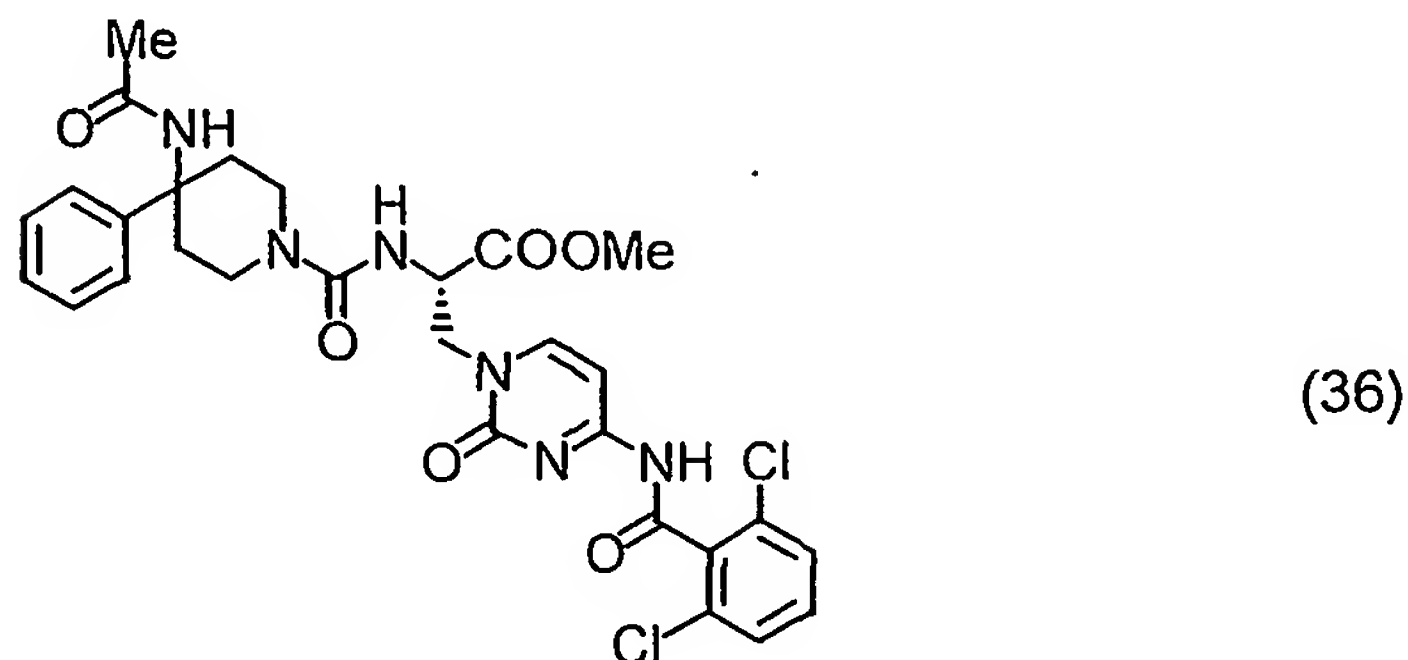
NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 1.63–1.72 (m, 2H), 2.45–2.64 (m, 2H), 3.50–3.70 (m, 2H), 3.87–3.95 (m, 2H), 4.10–4.20 (m, 1H), 4.60–4.80 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.75–6.82 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42–7.55 (m, 4H), 7.99 (d, $J=7.2$ Hz, 1H).

HR-MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_6$ としての計算値 628.1478 測定値 628.1440

$[\alpha]_D^{20}$: -87.7° ($c=0.42$, MeOH)

実施例 36

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(36)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩 87.2 mg のアセトリトリル 5 ml およびジクロロメタン 5 ml 溶液に炭酸水素ナトリウム 36.7 mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 47.6 mg を氷冷下、加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物に4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン 59.2 mg とトリエチルアミン 0.15 ml のジクロロメタン溶液 3.5 ml を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、1規定 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20:1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 36.6 mg を得た（収率33%）。

LR-MS (m/z) : 628 (M⁺)

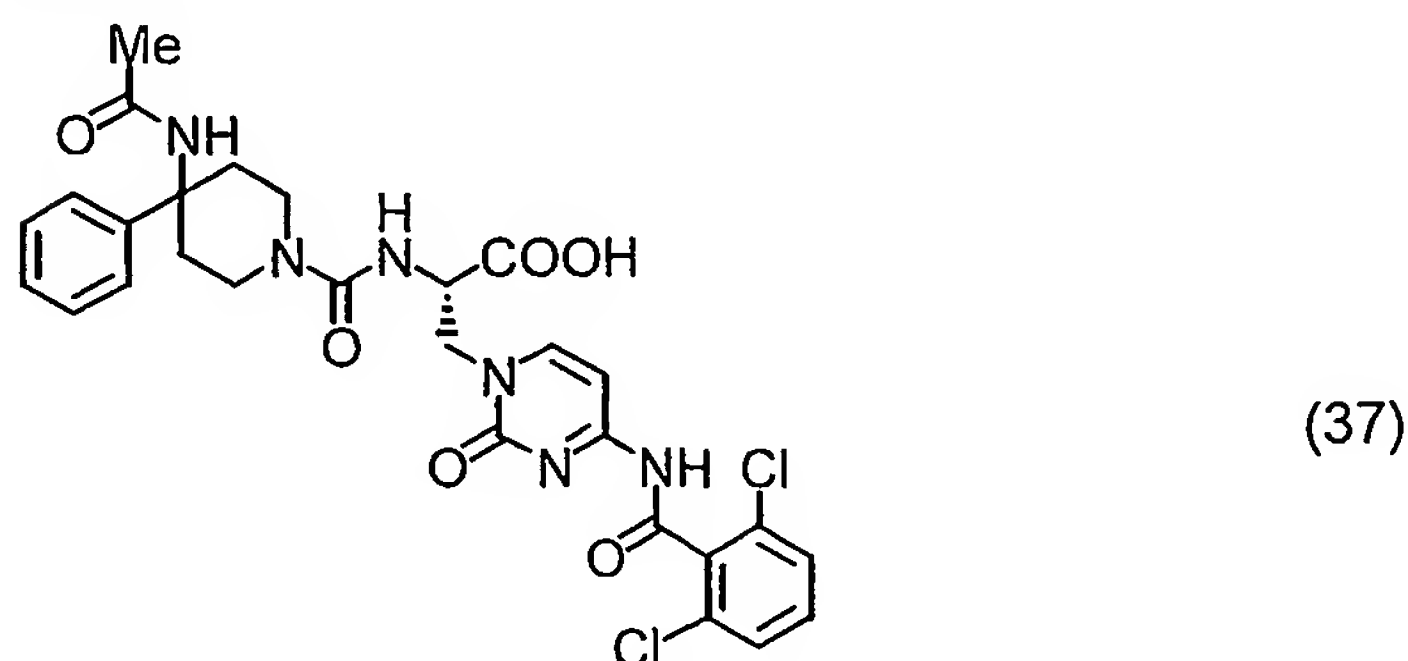
IR (KBr) : 3353, 3075, 2982, 2856, 1732, 1658, 1560, 1493, 1432, 1367, 1301, 1259, 1131, 985, 789cm⁻¹

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.85-1.96 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.36-2.46 (2H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.13 (1H, dd, J=13.2, 9.1), 4.62 (1H, dd, J=13.2, 4.7), 4.72 (1H, dd, J=9.1, 4.7), 7.15-7.23 (1H, m), 7.28-7.58 (8H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.19 (1H, brs)

$[\alpha]_D^{20} : -111.2^\circ$ (c=0.03, MeOH)

実施例 37

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン
 5 酸 (37)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン
 酸メチル 33.7 mg をメタノール 1.5 ml に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液
 0.35 ml を加えて室温で5.5時間攪拌した。反応溶液に0.1規定塩酸4 ml を加え
 10 て酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルから再沈殿させ
 ると、30.2 mg の3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒ
 ドロピリミジニル)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルア
 ミノ)プロパン酸が得られた (収率91%)。

15 LR-MS (m/z) : 613 ($M^+ - H$)

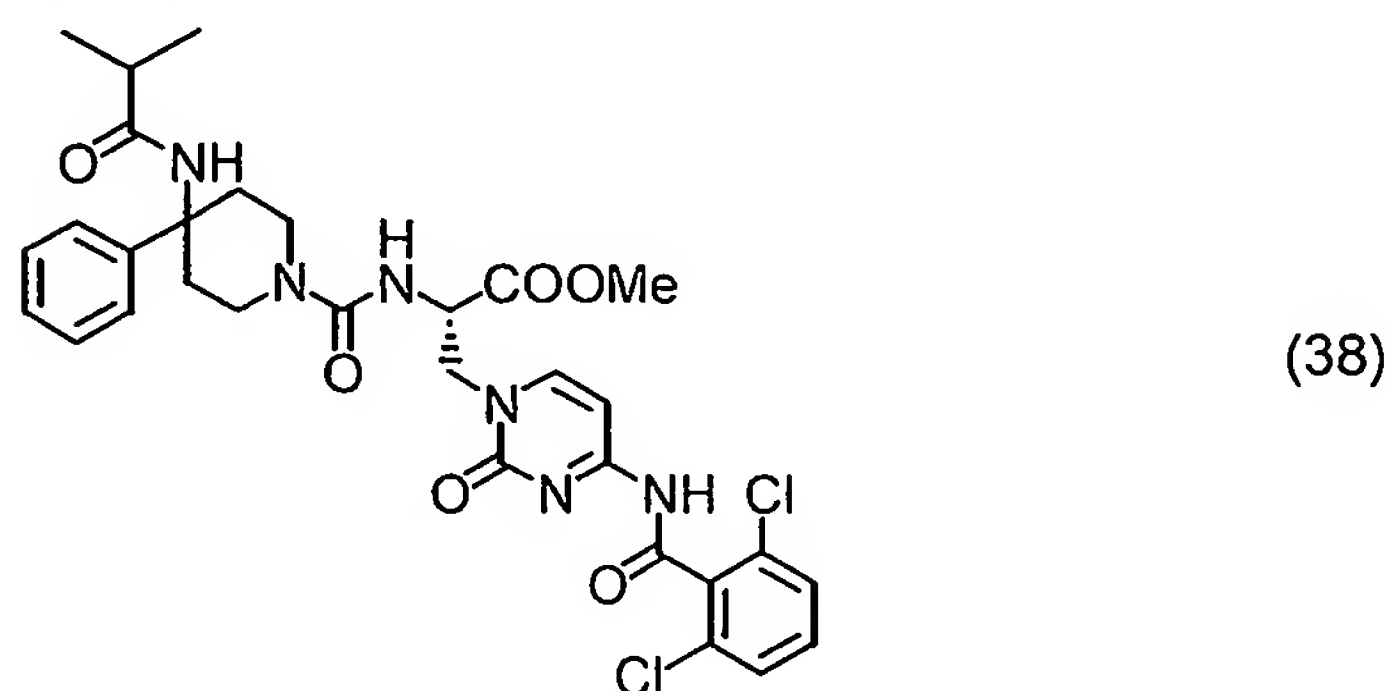
IR (KBr) : 3372, 3075, 2935, 1722, 1657, 1560, 1493, 1431, 1367, 1303, 1261, 1195, 1132,
 986, 901, 790 cm^{-1}

NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.86–1.99 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.36–2.45 (2H, m), 3.09–
 3.23 (2H, m), 3.82–3.93 (2H, m), 4.12 (1H, dd, $J=13.2, 9.5$), 4.66 (1H, dd, $J=13.2, 4.2$),
 20 4.74 (1H, dd, $J=9.5, 4.2$), 7.15–7.22 (1H, m), 7.27–7.58 (8H, m), 7.93–7.98 (1H, m),
 8.19 (1H, brs)

実施例 38

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン

ル)-2-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(38)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル58.9 mg のアセトリトリル
 5 4 ml 溶液に炭酸水素ナトリウム 19.3mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 37.0 mg を氷冷下、加えて室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に2-メチル-N-(4-フェニル(4-ピペリジル))プロパナミド52.8 mg とトリエチルアミン 0.11 ml のアセトリトリル溶液 3 ml を加えて室温で7時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽出し
 10 た。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30：1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル83.2 mg を得た（
 15 収率82%）。

LR-MS (m/z) : 656 (M⁺)

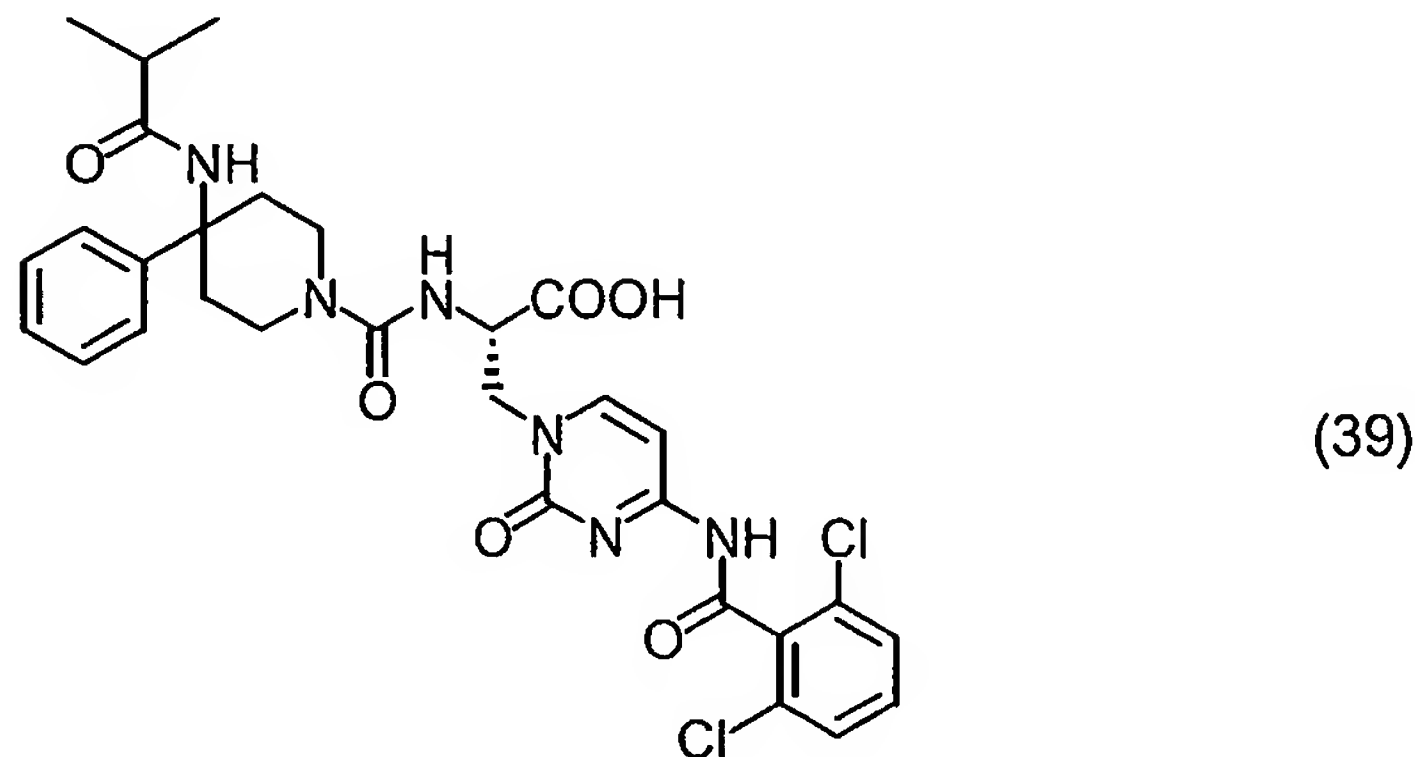
IR (KBr) : 3319, 3013, 2968, 1741, 1657, 1564, 1532, 1494, 1433, 1368, 1306, 1242, 1210, 1132, 991, 928, 902, 755cm⁻¹

NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.07 (6H, d, J=6.9), 1.86-2.00 (2H, m), 2.30-2.46 (3H, m),
 20 3.03-3.18 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.72-3.84 (2H, m), 4.25-4.44 (2H, m), 4.72-4.79 (1H, m), 5.83-5.90 (1H, m), 6.58 (1H, brs), 7.16-7.35 (8H, m), 7.52 (1H, brs), 7.77-7.81 (1H, m), 9.22 (1H, brs)

[α]_D²⁰ : -144.3° (c=0.20, MeOH)

実施例 39

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(39)



- 5 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル78.5 mg をメタノール2 mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 1 mlを加えて室温で一夜撹拌した。反応溶液に1規定塩酸1 ml、水4 mlを加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無
- 10 水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルから再沈殿させると、71.6mg の3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率93%)。

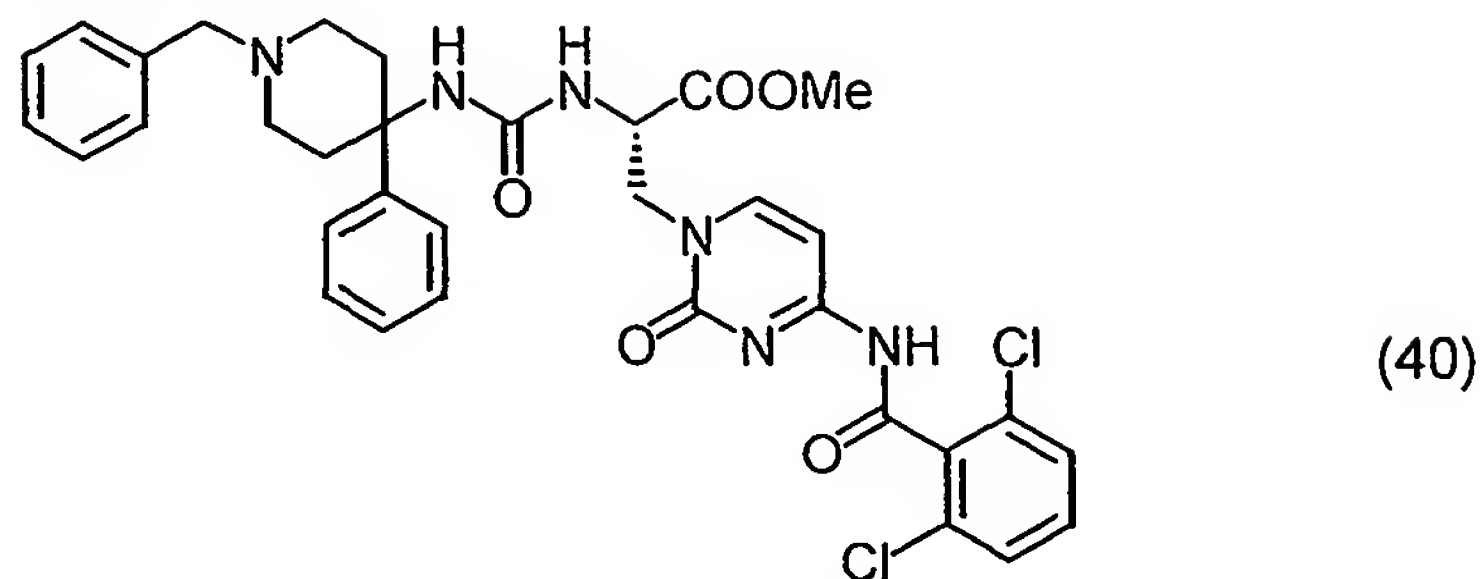
LR-MS (m/z) : 641 (M⁺-H)

- 15 IR (KBr) : 3380, 2968, 2935, 2869, 1721, 1657, 1493, 1429, 1366, 1303, 1248, 1193, 1131, 989, 901 cm⁻¹
- NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.09 (6H, d, J=6.9), 1.83-1.99 (2H, m), 2.37-2.51 (2H, m), 2.59-2.68 (1H, m), , 3.05-3.20 (23H, m), 3.82-3.94 (2H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.28-7.59 (7H, m), 7.97-8.05 (2H, m)

20 実施例 40

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-フェニル-1-ベンジル-4-ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸

メチル (40)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル 58.7mg のアセトリトリル 4 ml およびジクロロメタン 4ml 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム 19.2mg、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 38.3mg を氷冷下、加えて室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に1-ベンジル-4-アミノ-4-フェニルピペリジン 90.7mgとトリエチルアミン 0.11 ml のアセトニトリル溶液 6mlを加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水 10mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-フェニル-1-ベンジル-4-ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 90.7 mg を得た (収率88%)。

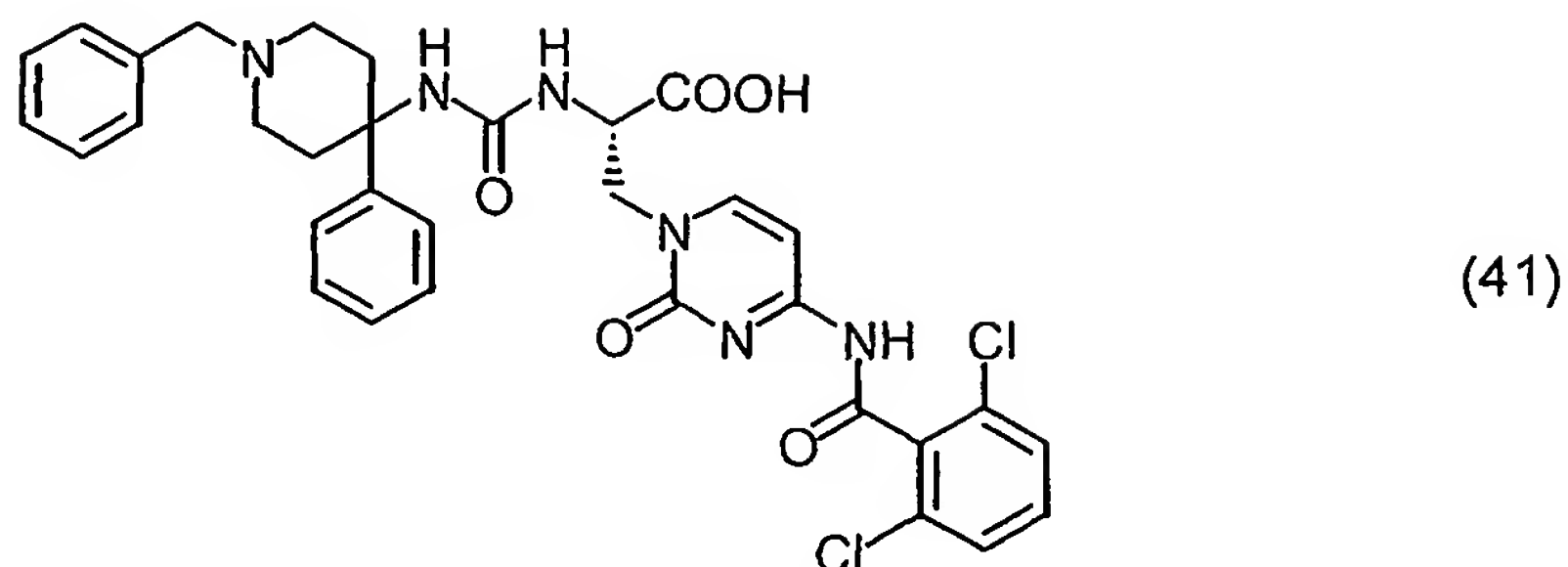
LR-MS (m/z) : 676 (M⁺)

IR (KBr) : 3305, 3061, 3027, 2947, 2811, 2773, 1717, 1654, 1558, 1489, 1431, 1367, 1299, 1244, 1131, 996, 900, 795, 751 cm⁻¹

NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.04-2.43 (6H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.21 (1H, dd, J=13.3, 5.9), 4.35 (1H, dd, J=13.3, 5.9), 4.44-4.52 (1H, m), 6.02 (1H, brs), 7.20-7.54 (16H, m)

実施例 4 1

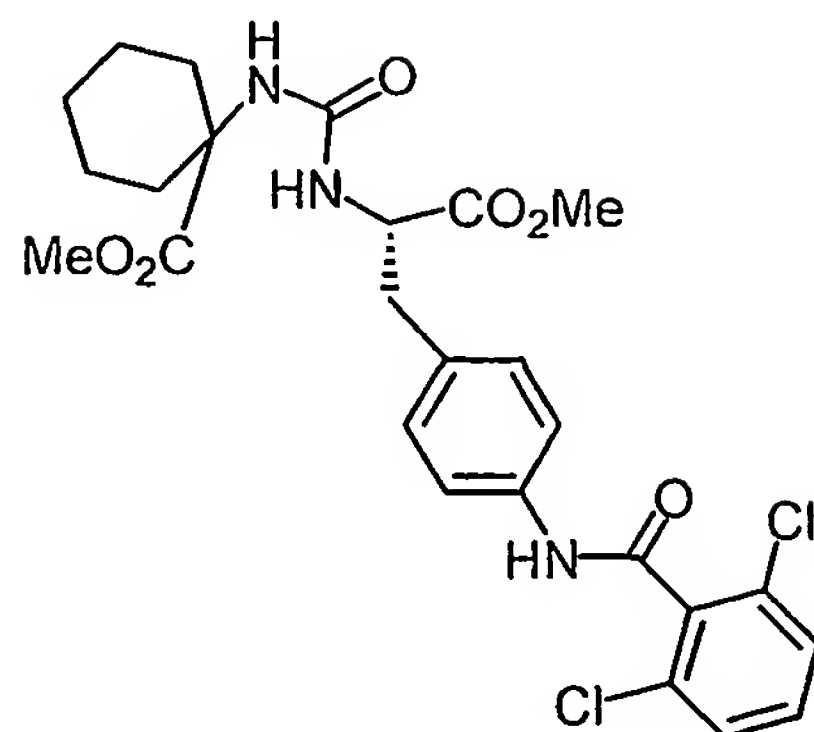
3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-フェニル-1-ベンジル-4-ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(41)



- 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-(メチルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル66.1 mg をメタノール 1.5 mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 1.5 mlを加えて室温で一晩撹拌した。反応溶液に1規定塩酸1.5 mlおよび水 10 mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテルから再沈殿させると、28.7mg の3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-(((4-フェニル-1-ベンジル-4-ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた(収率44%)。
- 10 LR-MS (m/z) : 661 ($M^+ - H$)
- IR (KBr) : 3391, 2944, 2810, 1657, 1623, 1564, 1495, 1430, 1364, 1302, 1246, 1133, 794 cm^{-1}
- NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm) : 1.98-2.17 (2H, m), 2.23-2.44 (2H, m), 2.70-3.12 (4H, m), 3.78-4.00 (3H, m), 4.45-4.65 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.22-7.53 (13H, m), 7.90-7.98 (1H, m)
- 15

実施例 4 2

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル-2-(((メトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(42)



(42)

アルゴン雰囲気下、ジ-*t*-ブチルジカーボネート208mgと4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン137mgのアセトニトリル1mlの溶液に1-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 170mgのアセトニトリル2mlの溶液を加えて室温で40分間撹拌した。反応混合物に2-アミノ-3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル261mgをアセトニトリル10mlに溶かし

5 て加え、室温で19時間撹拌した。反応混合物に1規定 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン=2 : 1) で精製して317mgの3-(4-((2, 6-

10 ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル-2-(((メトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチルを得た (収率86%)。

m. p. : 255°C

LR-MS (*m/z*) : 550 (*M*⁺)

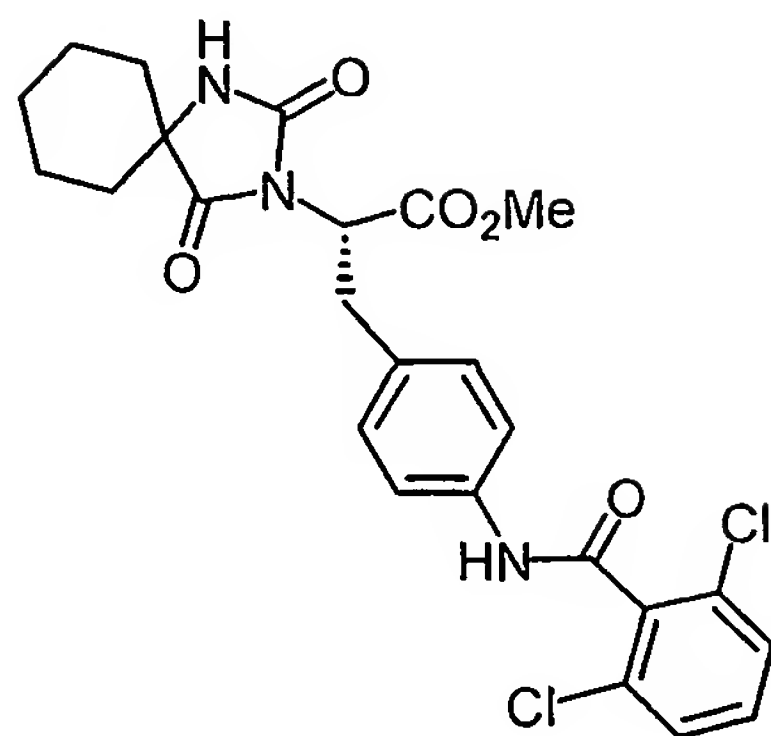
IR (KBr) : 3435, 3307, 3125, 2938, 2858, 1772, 1747, 1712, 1664, 1604, 1538, 1520, 1432,

15 1322, 1270, 1255, 1196, 799, 779cm⁻¹

NMR (300MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm) : 1.09–1.65 (8H, m), 1.82 (2H, m), 2.87 (1H, dd, *J*=6.9, 13.7Hz), 2.96 (1H, dd, *J*=5.5, 13.7Hz), 3.51 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.39 (1H, m), 6.16 (1H, d, *J*=8.5Hz), 6.49 (1H, s), 7.11 (1H, d, *J*=8.5Hz), 7.45–7.62 (5H, m), 10.69 (1H, s)

20 実施例 4 3

3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル-2-(((メトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (43)



(43)

アルゴン雰囲気下、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル-2-(((メトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 278mgをメタノール10mlとテトラヒドロフラン10mlに溶かし、カリウム t -ブトキシド2mgを加えて室温で16時間撹拌した。反応溶液を濃縮した後、
 5 残渣に1規定塩酸を加えてクロロホルムで抽出した。有機相を合わせて、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化すると、177mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル-2-(((メトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチルが得られた(収率68%)。

10 m. p. : 191°C

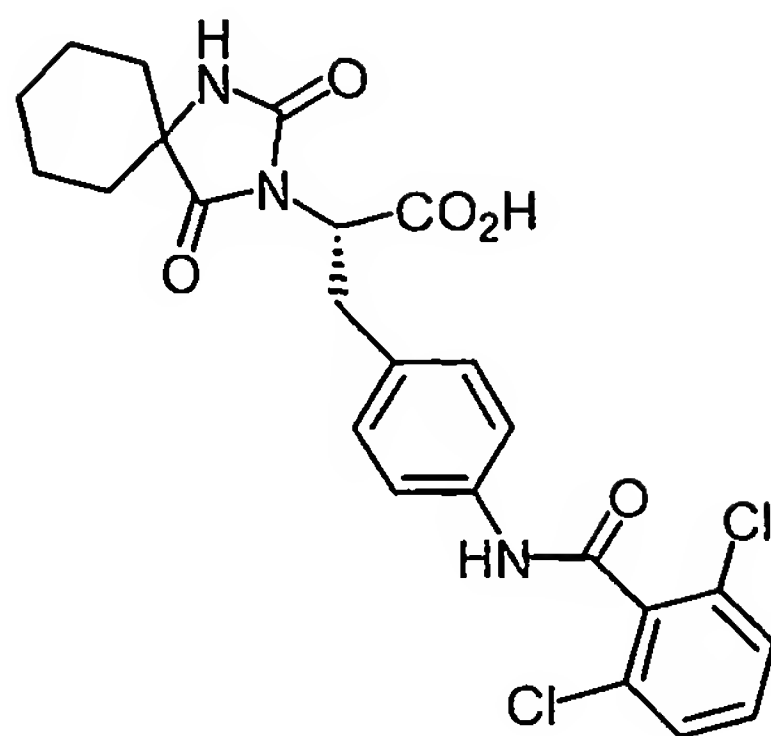
LR-MS (m/z) : 518 (M⁺)

IR (KBr) : 3414, 3333, 3273, 324, 3186, 3121, 3073, 2947, 2938, 2857, 1738, 1676, 1653, 1608, 1550, 1510, 1433, 1414, 1367, 1332, 1279, 1238, 1219, 1195, 1170, 1140, 1062, 785 cm⁻¹

15 NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.05-1.70 (10H, m), 3.15-3.35 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.88 (1H, dd, J=5.1, 11.7Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5Hz), 7.45-7.58 (5H, m), 8.68 (1H, bs), 10.65 (1H, s)

実施例 4 4

20 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル-2-(((メトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸(44)



(44)

3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル-2-(((メトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 70mgをメタノール5ml、テトラヒドロフラン5mlに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えて室温で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮した後、残渣に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶すると、48mgの3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)フェニル-2-(((メトキシカルボニル)シクロヘキシル)アミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸が得られた (収率70%)。

m. p. : 250°C

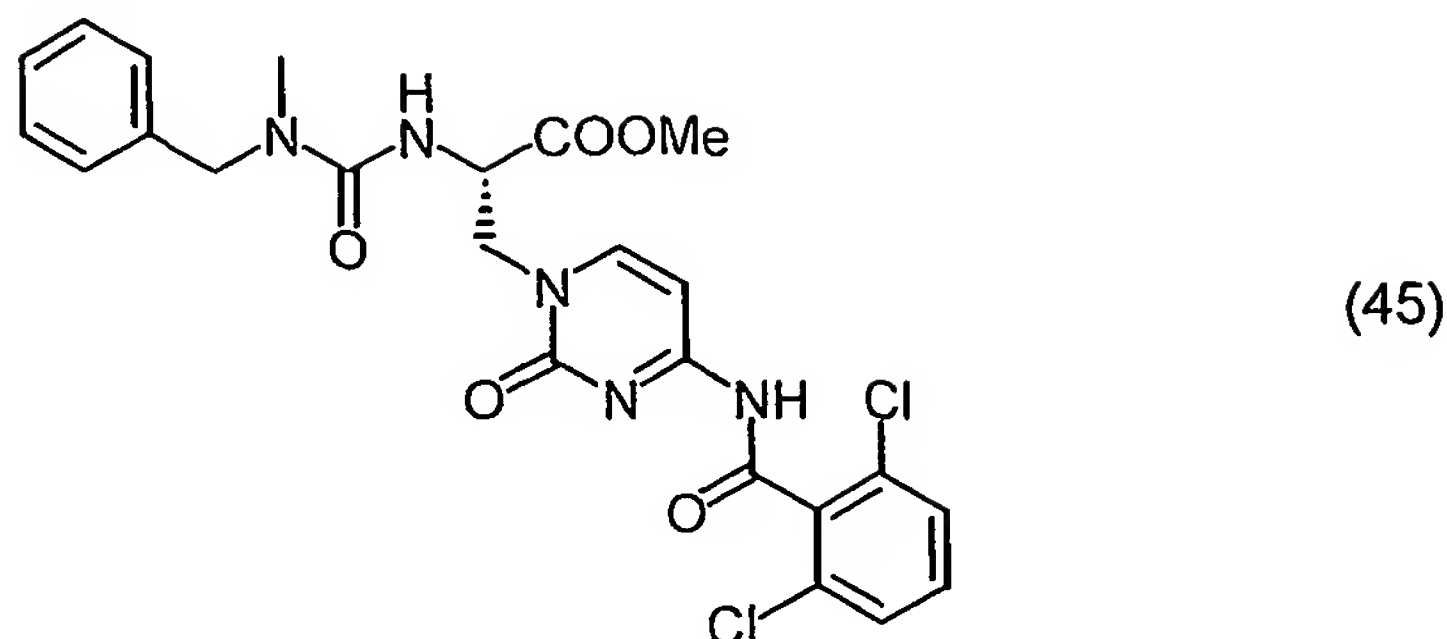
LR-MS (m/z) : 504 (M⁺)

IR (KBr) : 3293, 3125, 3068, 2938, 2863, 1761, 1710, 1670, 1604, 1537, 1520, 1434, 1415, 1368, 1322, 1304, 1270, 1195, 776cm⁻¹

NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.05-1.65 (10H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 4.72 (1H, m), 7.10 (2H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.58 (5H, m), 8.61 (1H, bs), 10.64 (1H, s), 13.12 (1H, bs)

実施例 4 5

3-(4-((2, 6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチルベンジルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(45)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル 38.5 mgをTHF2mlに溶解し、クロロ-N-メチル-N-ベンジルアミド59.0 mgとトリエチルアミン125 mlを加えて室温で3日間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。

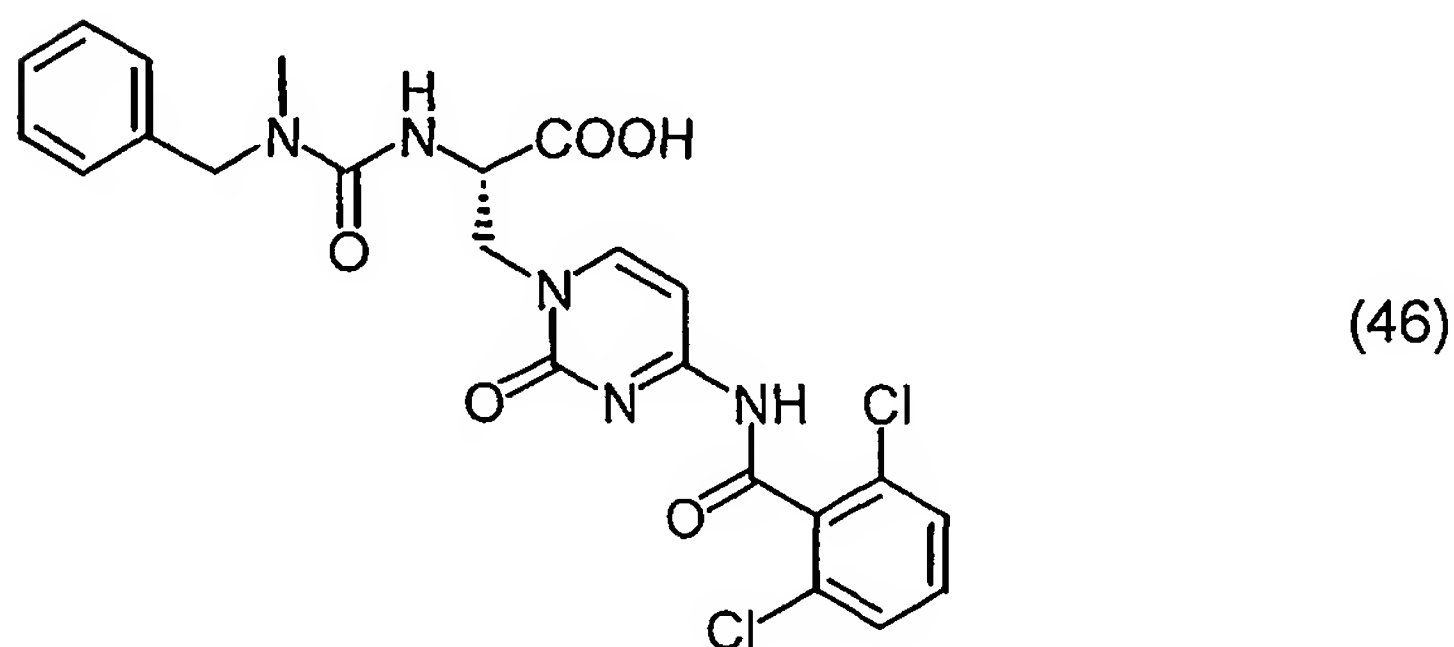
- 5 有機相を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール＝ 20 : 1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチルベンジルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル36.2 mgを得た（収率68%）。

10 LR-MS (m/z) : 531 (M⁺)

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 2.85 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.06-4.19 (1H, m), 4.38-4.60 (2H, m), 4.57-4.66 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 7.18-7.28 (3H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.41-7.55 (4H, m), 7.88-7.92 (1H, m)

実施例 46

- 15 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチルベンジルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸(46)



ル)-2-((メチルベンジルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸(46)

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチルベンジルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸(46)

ル)-2-((メチルベンジルアミノ)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル59.6 mgを
メタノール 1mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.3 mlを加えて一晩攪
拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ
て飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をク
5 ロホルム/エーテルから再沈殿させて35.4 mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)
カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((メチルベンジルアミノ)
カルボニルアミノ)プロパン酸を得た(収率61%)。

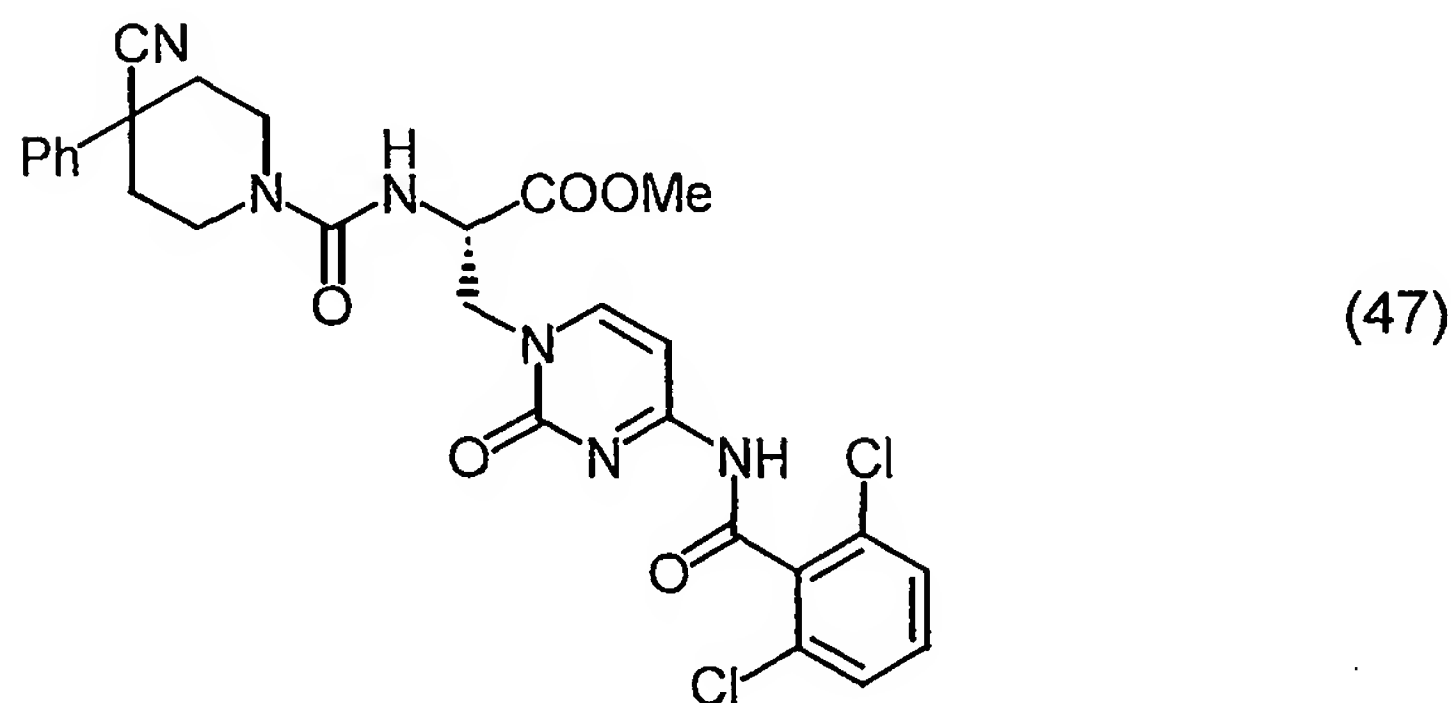
LR-MS (m/z) : 517 (M⁺)

IR (KBr) : 3423, 1718, 1628, 1561, 1493, 1432, 1366, 1305, 1247, 790cm⁻¹

10 NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 2.85 (3H, s), 4.07-4.16 (1H, m), 4.37-4.60 (2H, m), 4.63-
4.70 (1H, m), 4.73-4.80 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.27-7.38 (2H, m), 7.40-7.54 (4H,
m), 7.90-7.94 (1H, m)

実施例 47

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-シアノ-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(
15 47)



アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミ
ノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル69.3 mgをアセトリトリル 0.
5 ml とジクロロメタン1 ml に溶解し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム 27.2 mg、
20 クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 43.5 mgを加えて室温で1 時間攪拌した。
反応混合物に4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル52.1 mgとトリエチルアミ
ン 100 ml を加えて一晩攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸
エチルで抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水

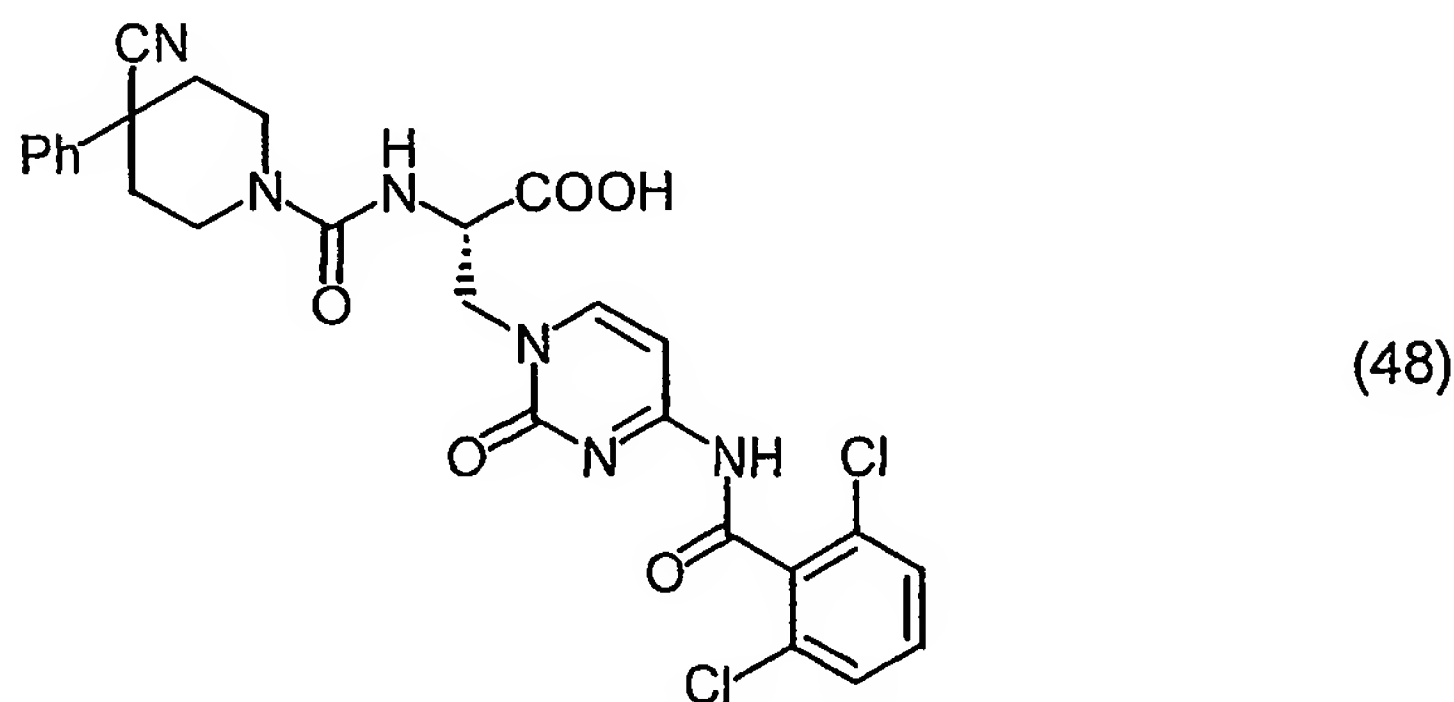
硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール＝ 20 : 1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-シアノ-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル54.5 mg を得た（収率 51 %）。

LR-MS (m/z) : 596 (M⁺-H)

NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.90-2.16 (4H, m), 3.21-3.33 (2H, m), 3.79 (3H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 4.37-4.40 (2H, m), 4.73-4.81 (1H, m), 6.58 (1H, brs), 7.30-7.60 (9H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 8.40 (1H, brs)

実施例 48

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-シアノ-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (48)



アルゴン雰囲気下、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-シアノ-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル46.5 mgをメタノール 1.0 mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.24 mlを加えて一晩撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテルから再沈殿させて35.5 mgの3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((4-シアノ-4-フェニルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸を得た（収率78 %）。

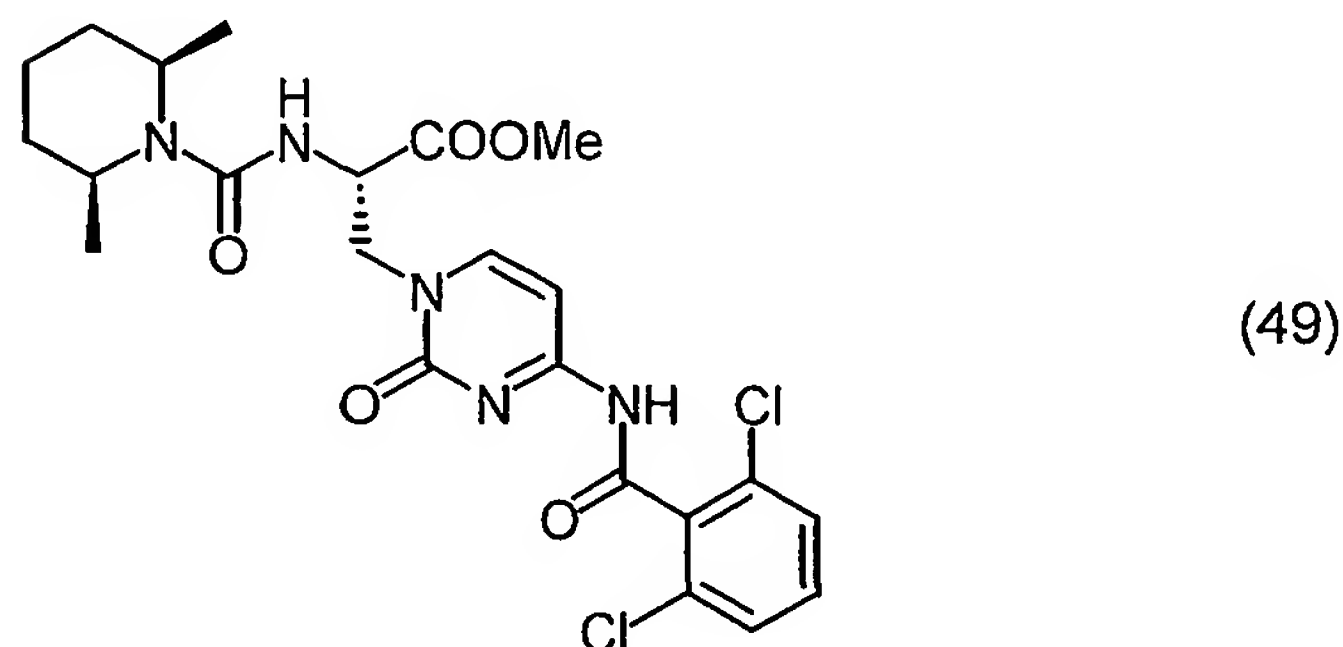
LR-MS (m/z) : 581 (M⁺)

IR (KBr) : 3423, 2927, 1724, 1655, 1624, 1558, 1493, 1432, 1366, 1242cm⁻¹

NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.99–2.15 (4H, m), 3.15–3.30 (2H, m), 4.08–4.21 (3H, m),
4.61–4.69 (1H, m), 4.72–4.78 (1H, m), 7.29–7.58 (9H, m), 7.98–8.02 (1H, m)

実施例 49

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニ
5 ル)-2-((2,6-ジメチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (49)



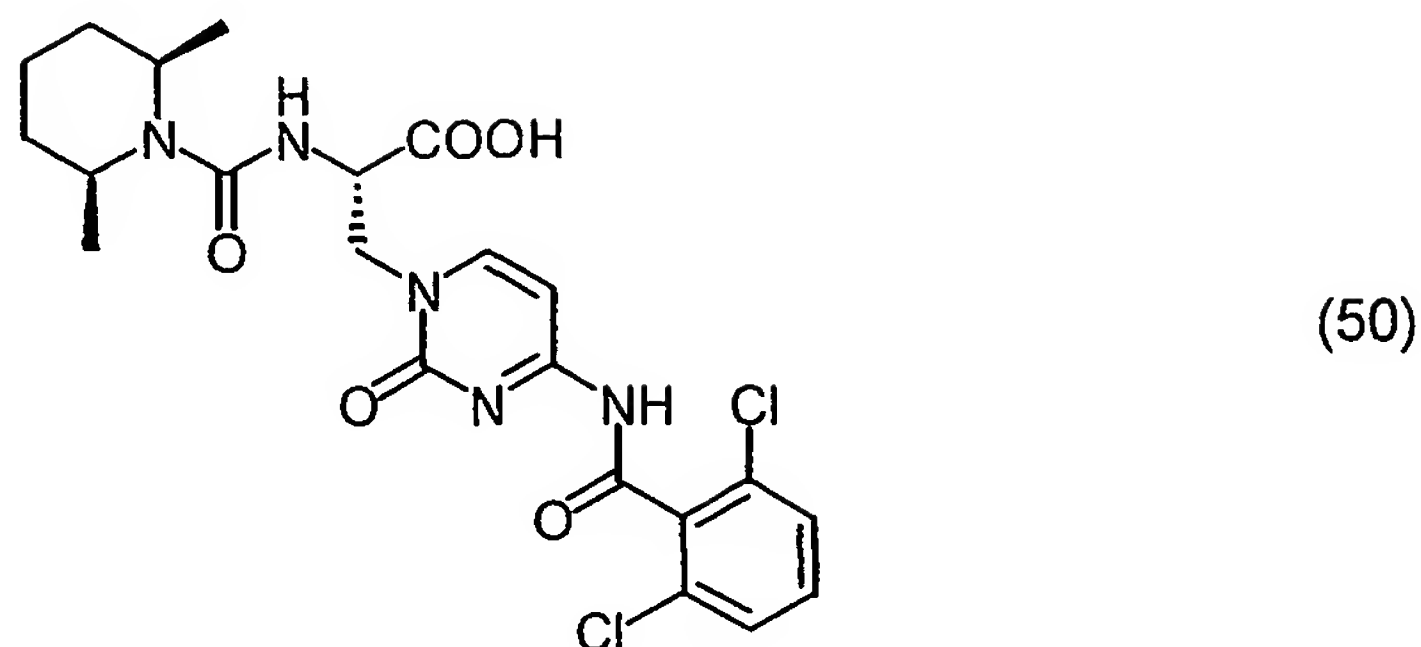
アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミ
ノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)プロパン酸メチル 75.0 mg をアセトリトリル
1.0 ml とジクロロメタン2ml に溶解し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム 29.5 mg
、クロロギ酸 p-ニトロフェニルエステル 47.2 mgを加えて室温で1時間攪拌し
10 た。反応混合物にcis-2,6-ジメチルピペリジン 34.2 mlとトリエチルアミン68 m
lを加えて一晩攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで
抽出した。有機相を合わせて、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
リウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（
酢酸エチル/メタノール=20 :1）で精製し、3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カル
15 ボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジメチルピペリジル)カ
ルボニルアミノ)プロパン酸メチル 47.4 mg を得た（収率 46 %）。

LR-MS (m/z) : 523 (M⁺)

NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.19 (6H, d, J=6.8), 1.42–1.80 (6H, m), 3.80 (3H, s), 4.09
–4.20 (2H, m), 4.36–4.46 (2H, m), 4.70–4.77 (1H, m), 5.83–5.90 (1H, m), 7.37–7.50 (4H,
20 m), 7.68–7.75 (1H, m), 8.30 (1H, m)

実施例 50

3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニ
ル)-2-((2,6-ジメチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (50)



3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジメチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル 38.3 mg をメタノール 1.0 ml に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.22 ml を加えて一晩撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を
 5 合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/エーテルから再沈殿させて 33.3 mg の 3-(4-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-2-オキソヒドロピリミジニル)-2-((2,6-ジメチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸を得た (収率 89 %)。

LR-MS (m/z): 508 ($M^+ - H$)

10 IR (KBr): 3424, 2942, 1718, 1658, 1626, 1563, 1493, 1432, 1366, 1305, 1247, 1192, 790 cm^{-1}

NMR (300MHz, CD_3OD , δ ppm): 1.16 (3H, d, $J=6.8$), 1.20 (3H, d, $J=6.8$), 1.26–1.32 (1H, m), 1.40–1.53 (1H, m), 1.54–1.97 (4H, m), 4.08–4.20 (3H, m), 4.59–4.67 (1H, m), 4.70–4.76 (1H, m), 7.40–7.51 (4H, m), 7.98 (1H, m)

15 実施例 5 1

CS-1 ペプチドと VLA-4-IgG キメラ蛋白質の結合に対する化合物の阻害効果
 報告 (Humphrise, M. J. et al. J. Bio. Chem., 262, 6886–6892 (1987)) に従って、
 CS-1 配列を含むペプチド (Gys Leu His Gly Pro Glu Glu Ile Leu Asp Val Pro
 Ser Thr) とラビット IgG (Sigma) のコンジュゲートを作製した。これをリン酸
 20 緩衝液 (以下 PBS(-) と略す) で希釈し、96 穴イムノプレート (NUNC) に 100 μl /ウェルずつ入れ、4°C、16 時間静置して固定化した。

次に、ウェル内を PBS(-) にて 2 回洗浄後、80°C、10 分間加熱処理した 1% BSA を含む PBS 溶液を 300 μl /ウェルずつ入れ、4°C、3 時間静置し、その後ウェル内

の溶液を吸引除去した。

各化合物と VLA-4-IgG キメラ蛋白質 (100 μ l) を室温で 20 分間あらかじめ反
応させた後、ウェル内で CS-1 ペプチドと 30°C で 3 時間反応させた。その後、非
結合 VLA-4-IgG キメラ蛋白質を吸引除去し、0.1%BSA 含有 TBS 緩衝液 (150mM Na
5 Cl、25mM Tris-HCl、1mM MnCl₂、PH7.4) で 2 回洗浄除去した。結合 VLA-4-IgG
キメラ蛋白質に 1 次抗体としてビオチン標識抗ヒト IgG 抗体 (Vector) を加え、
さらに 2 次抗体としてアビジン標識ワサビペルオキシターゼ (Sigma) を加えて
反応させた。基質としてオルトフェニレンジアミンを加えて発色させ、490nm で
吸光度を測定した。この吸光度から被検化合物による結合阻害活性を求めた。表
10 1 に代表的な化合物の阻害活性を示した。

表 1

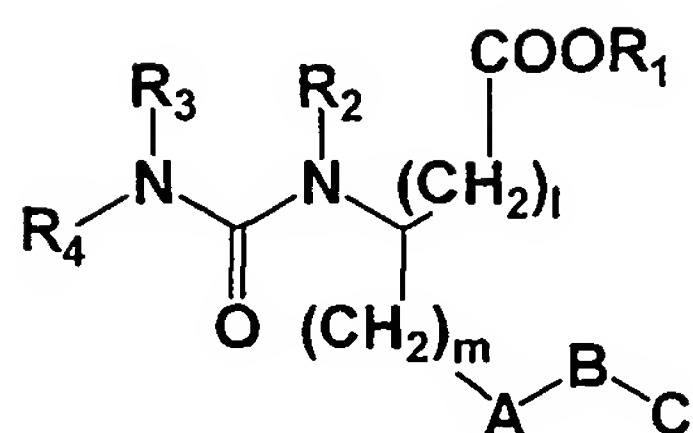
化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ :nM)
28	3.8
32	0.97
35	2.4
37	3.5
50	4.5

産業上の利用分野

本発明の新規ウレア誘導体は、接着分子、特に接着分子 VLA-4 を介する細胞接
着を阻害する活性を有する。本発明のウレア酸誘導体は、接着分子を介する細胞
15 接着を阻害する効果に優れているので、各種炎症性疾患の治療薬として有用であ
る。

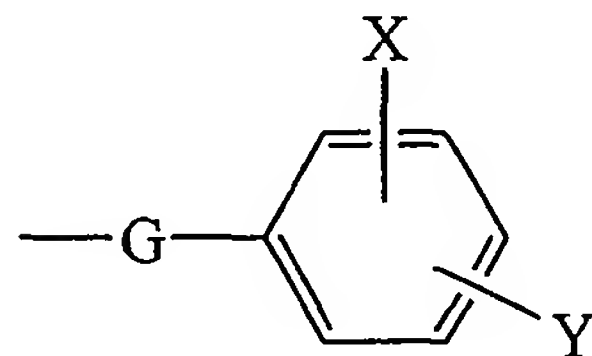
請求の範囲

1. 式 I



I

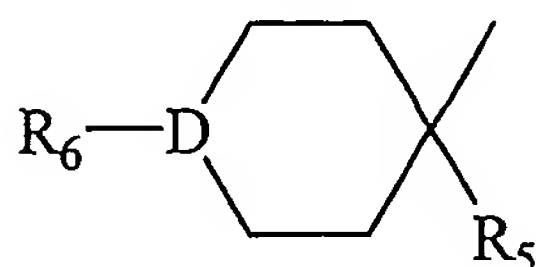
- 5 [式中、l は 0～2 の整数、m は 1～3 の整数を表し、R₁ 及び R₂ は、それぞれ独立に水素又は炭素数 1～6 の直鎖アルキル基を表し、R₃ 及び R₄ は独立して、水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基若しくはベンジル基（但し、C が式 XIII :



XIII

- 10 (式中、X、Y は、独立して、水素、ハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基を表し、G は存在してもしなくてもよく、G が存在する場合、G は窒素原子である) で表される場合を除く)、

または式 II

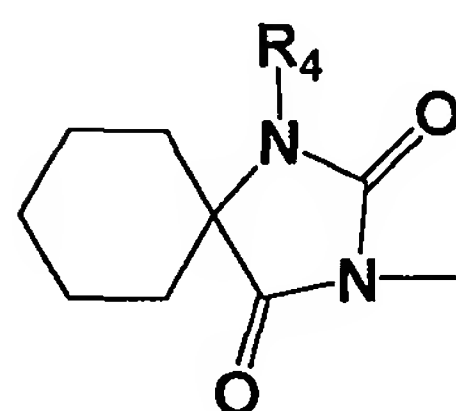


II

- 15 (式中、D は炭素原子又は窒素原子を表し、R₅ は水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、炭素数 1～6 の直鎖 N-アルキルカルボキサミド基、炭素数 3～8 の分岐 N-アルキルカルボキサミド基、または 0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基もしくは N-フェニルカルボキサミド基

を表し（ただし、Cが上記式 XIII（ただし、式中の各文字は上記と同義）で表される場合、 R_5 は炭素数 1～6 の直鎖 N-アルキルカルボキサミド基、炭素数 3～8 の分岐 N-アルキルカルボキサミド基、または 0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換された N-フェニルカルボキサミド基を表す）、 R_6 は水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、炭素数 1～6 の直鎖アルキルアシル基、炭素数 3～8 の分岐アルキルアシル基、または 0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、もしくはベンジル基を表す）（但し、Cが上記式 XIII（ただし、式中の各文字は上記と同義）で表される場合、 R_6 は 0～2 個のメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、もしくはベンジル基を表す）で表され、

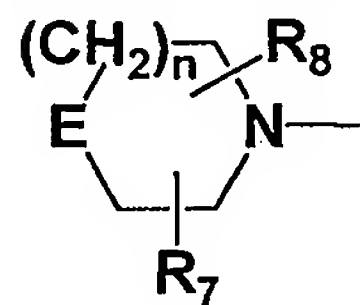
R_2 と R_3 が一緒になって、式 III



III

15 （式中、 R_4 は前記定義と同じ）を表してもよく、

R_3 と R_4 が一緒になって (i) 式 IV



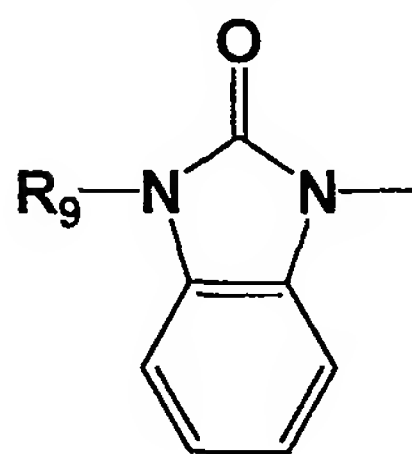
IV

（式中、 n は 0～4 の整数であり、Eは炭素原子又は窒素原子を表し、 R_7 及び R_8 は独立して、水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、炭素数 1～6 の直鎖アルキルアシル基、炭素数 3～8 の分岐アルキルアシル基、ピロリジンカルボニル基、ピペリジンカルボニル基、0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で

20

置換されたフェニル基、フェニルスルホニル基、ベンゾイル基、ベンジル基、インドール、ベンズアミド基もしくはN-フェニルカルボキサミド基（但し、Cが上記式 XIII（ただし、式中の各文字は上記と同義）で表される場合、 R_7 及び R_8 は、独立して、ピロリジンカルボニル基、ピペリジンカルボニル基、0～2 個のメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基、フェニルスルホニル基、ベンゾイル基、ベンジル基、インドール、ベンズアミド基もしくはN-フェニルカルボキサミド基）、

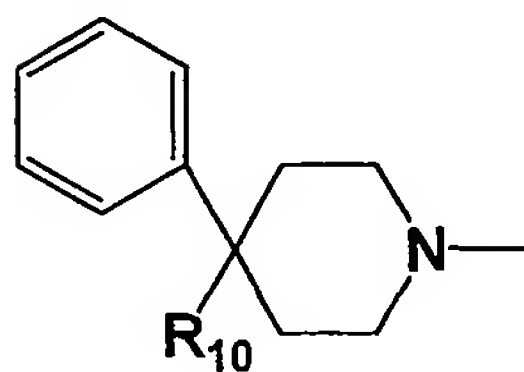
または式 V



V

（式中、 R_9 は、水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、又は 0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニル基もしくはベンジル基を表す）、

(ii) 式 VI

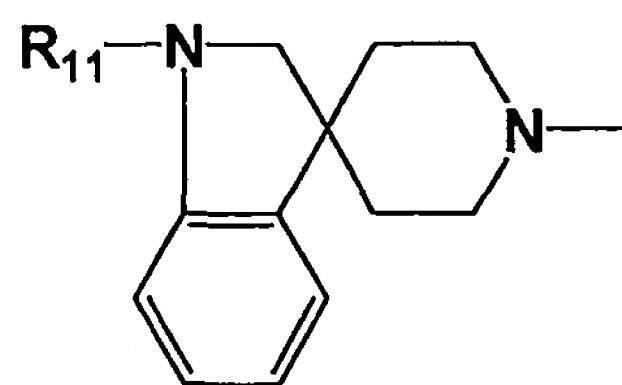


VI

（式中、 R_{10} は、シアノ基、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、炭素数 1～6 の直鎖アルキルアミド基、炭素数 3～8 の分岐アルキルアミド基、炭素数 5～7 のシクロアルキルアミド基、炭素数 1～6 の直鎖アルキルスルホニルアミン基、炭素数 3～8 の分岐アルキルスルホニルアミン基、又は 0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたベンズアミド基、フェニルスルホニルアミン基もしくはベンジルアミノ基を表す）（但し、Cが上記式 XIII（ただし、式中

の各文字は上記と同義)で表される場合、 R_{10} は、炭素数1~6の直鎖アルキルスルホニルアミン基、炭素数3~8の分岐アルキルスルホニルアミン基、又は0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニルアミン基を表す)、

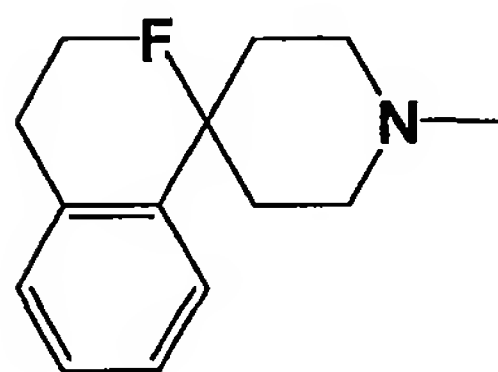
5 (iii) 式 VII、



VII

(式中、 R_{11} は、水素、炭素数1~6の直鎖アルキル基、炭素数3~8の分岐アルキル基、炭素数1~6の直鎖アルキルアシル基、炭素数3~8の分岐アルキルアシル基、炭素数1~6の直鎖アルキルスルホニル基、炭素数3~8の分岐アルキルスルホニル基、又は0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、
10 ベンジル基もしくはベンゾイル基を表す) (但し、Cが上記式 XIII (ただし、式中の各文字は上記と同義)で表される場合を除く)、

(iv) 式 VIII

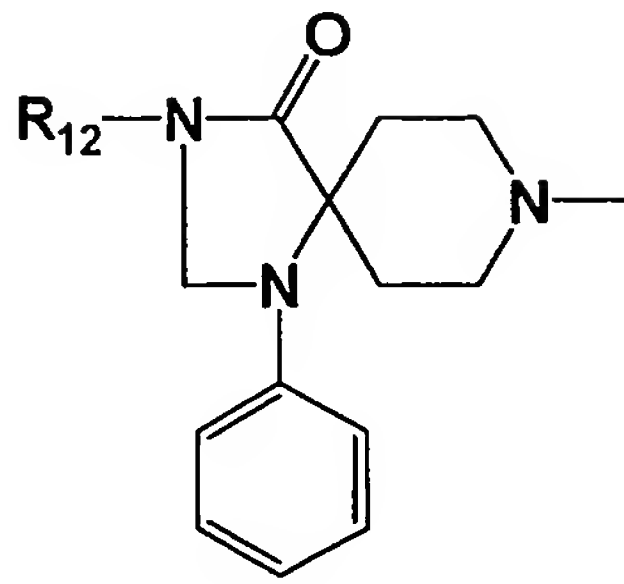


VIII

(式中、Fは炭素原子、酸素原子、イオウ原子又は窒素原子を表し、Fが窒素原子の場合、窒素上の置換基は、水素、炭素数1~6の直鎖アルキル基、炭素数3
15 ~8の分岐アルキル基、炭素数1~6の直鎖アルキルアシル基、炭素数3~8の分岐アルキルアシル基、炭素数1~6の直鎖アルキルスルホニル基、炭素数3~8の分岐アルキルスルホニル基、又は0~2個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンジル基もしくはベンゾイル基を表す) (但し、Cが上記式 X
20 III (ただし、式中の各文字は上記と同義)で表される場合を除く)、

又は

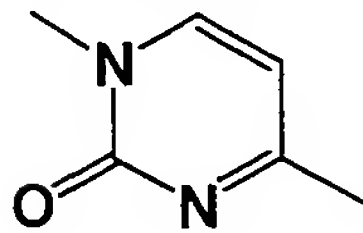
(v) 式 IX



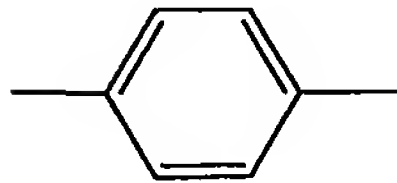
IX

(式中、 R_{12} は、水素、炭素数 1~6 の直鎖アルキル基、炭素数 3~8 の分岐アルキル基、炭素数 6~10 のアルキルシクロアルキル基、又は 0~2 個のハロゲン、
5 メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール
基で置換されたフェニル基若しくはベンジル基を表す) を表してもよく、

A は式 XI 又は式 XII で表され、



XI



XII

B は、存在してもしなくてもよく、B が存在する場合、B はアミド基又は炭素数 1
10 ~3 のメチレン鎖を表し、

C は上記式 IV、VI、VII、VIII、IX、または XIII (ただし、各式中の各文字は上
記と同義)]

で表されるウレア酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. 式 I 中、 R_3 、 R_4 は、独立して、上記式 II (但し、 R_3 、 R_4 が同時に式 II であ
15 る場合を除く、または、C が上記式 XIII で表される場合、 R_5 が水素、炭素数 1~
6 の直鎖アルキル基、炭素数 3~8 の分岐アルキル基、0~2 個のハロゲン、メチ
ル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、テトラゾール基で

- 置換されたフェニル基であり、 R_6 が水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、炭素数 1～6 の直鎖アルキルアシル基、炭素数 3～8 の分岐アルキルアシル基、0～2 個のハロゲン、メトキシ基、水酸基で置換されたフェニルスルホニル基、ベンゾイル基、もしくはベンジル基である場合を除く
- 5)、 R_2 と R_3 が一緒になって上記式 III、 R_3 と R_4 が一緒になって (I) 上記式 IV (但し、C が上記式 XIII で表される場合、 R_7 、および R_8 が、独立して水素、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、炭素数 1～6 の直鎖アルキルアシル基、炭素数 3～8 の分岐アルキルアシル基、0～2 個のハロゲン、メトキシ基、水酸基で置換されたフェニル基、フェニルスルホニル基、ベンゾイル基、ベンジル基、インドール、ベンズアミド基、もしくは N-フェニルカルボキサミド基である場合を除く)、(Ii) 上記式 VI (但し、C が式 XIII で表される場合、 R_{10} がシアノ基、炭素数 1～6 の直鎖アルキル基、炭素数 3～8 の分岐アルキル基、炭素数 1～6 の直鎖アルキルアミド基、炭素数 3～8 の分岐アルキルアミド基、炭素数 5～7 のシクロアルキルアミド基、0～2 個のハロゲン、メチル基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アミノ基で置換されたベンズアミド基、もしくはベンジルアミド基である場合を除く)、(Iii) 式 VII (但し、C が上記式 XIII で表される場合を除く)、若しくは (Iv) 上記式 IX であり、上記定義以外の定義は請求項 1 と同じである、請求項 1 記載のウレア誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。
- 10
- 15
- 20 3. 請求項 1 又は 2 記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
4. 請求項 1 又は 2 記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子阻害剤。
5. 前記接着分子がインテグリンファミリーである請求項 4 記載の接着分子阻
- 25 害剤。
6. 前記インテグリンファミリーが VLA-4 である請求項 5 記載の接着分子阻害剤。
7. 対象疾患が炎症性疾患である請求項 4 ないし 6 記載の接着分子阻害剤。

8. 炎症性疾患がアレルギー性疾患である請求項 7 記載の接着分子阻害剤。
9. 請求項 1 又は 2 記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を患者に投与することを含む、接着分子の阻害方法。
10. 前記接着分子がインテグリンファミリーである請求項 9 記載の方法。
- 5 11. 前記インテグリンファミリーが VLA-4 である請求項 10 記載の方法。
12. 対象疾患が炎症性疾患である請求項 9 ないし 11 記載の方法。
13. 炎症性疾患がアレルギー性疾患である請求項 12 記載の方法。
14. 請求項 1 又は 2 記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩の、医薬を製造するための使用。
- 10 15. 請求項 1 又は 2 記載のウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩の、接着分子阻害剤を製造するための使用。
16. 前記接着分子がインテグリンファミリーである請求項 15 記載の使用。
17. 前記インテグリンファミリーが VLA-4 である請求項 16 記載の使用。
18. 対象疾患が炎症性疾患である請求項 14 ないし 17 記載の使用。
- 15 19. 炎症性疾患がアレルギー性疾患である請求項 18 記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C275/26, C07D239/47, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D471/10,
C07D491/107, C07D495/10, C07D233/54, A61K31/506, A61K31/175, A61K31/513,
A61K31/55, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C275/26, C07D239/47, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D471/10,
C07D491/107, C07D495/10, C07D233/54, A61K31/506, A61K31/175, A61K31/513,
A61K31/55, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO 01/32610 A1 (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 May, 2001 (10.05.01) (Family: none)	1-8, 14-19
PA	WO 01/14328 A2 (Merck & Co., Inc.), 01 March, 2001 (01.03.01), & AU 2000-69093 A	1-8, 14-19
PA	WO 01/21584 A1 (Genentech, Inc.), 29 March, 2001 (29.03.01) (Family: none)	1-8, 14-19
A	WO 00/37429 A2 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 29 June, 2000 (29.06.00), & EP 1144365 A2	1-8, 14-19
A	WO 99/20272 A1 (Merck & Co., Inc.), 29 April, 1999 (29.04.99), & US 6069163 A	1-8, 14-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 December, 2001 (11.12.01)

Date of mailing of the international search report
25 December, 2001 (25.12.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9~13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 9 to 13 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl. ⁷ C07C275/26, C07D239/47, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D471/10, C07D491/107, C07D495/10, C07D233/54, A61K31/506, A61K31/175, A61K31/513, A61K31/55, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/08			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl. ⁷ C07C275/26, C07D239/47, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D471/10, C07D491/107, C07D495/10, C07D233/54, A61K31/506, A61K31/175, A61K31/513, A61K31/55, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/08			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
PA	WO 01/32610 A1 (科研製薬株式会社) 10.5月.2001(10.05.01) (ファミリーなし)	1-8, 14-19	
PA	WO 01/14328 A2 (MERCK & CO., INC.) 1.3月.2001(01.03.01) &AU 2000-69093 A	1-8, 14-19	
PA	WO 01/21584 A1 (GENENTECH, INC.) 29.3月.2001(29.03.01) (ファミリーなし)	1-8, 14-19	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」 同一パテントファミリー文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 11.12.01		国際調査報告の発送日 25.12.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/37429 A2 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 29. 6月. 2000 (29. 06. 00) &EP 1144365 A2	1-8, 14-19
A	WO 99/20272 A1 (MERCK & CO., INC.) 29. 4月. 1999 (29. 04. 99) &US 6069163 A	1-8, 14-19

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9~13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。